

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Natpar 25 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 50 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 75 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 100 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Natpar 25 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 25 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA)* i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 350 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

Natpar 50 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 50 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 700 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

Natpar 75 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 75 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 1050 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

Natpar 100 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 100 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 1400 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

*Paratyreoideahormon (rDNA), som produseres i *E. coli* ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi, er identisk med sekvensen av de 84 aminosyrene i endogent humant paratyreoideahormon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dose inneholder 0,32 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Natpar er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med kronisk hypoparatyroidisme som ikke kontrolleres godt nok med bare standardbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Generelt

Behandlingen bør overvåkes av en lege eller annet kvalifisert helsepersonell som har erfaring med behandling av pasienter med hypoparatyreoidisme.

Målet med behandlingen med Natpar er å oppnå kontroll over kalsiumnivået i blodet og å redusere symptomene (se også pkt. 4.4). Optimaliseringen av parametrene for kalsium-fosfatmetabolismen bør følge gjeldende terapeutiske retningslinjer for behandling av hypoparatyreoidisme.

Før oppstart av og under behandling med Natpar:

- Kontroller at nivå av 25-OH-vitamin D er tilstrekkelig.
- Kontroller at magnesiumnivået i serum er innenfor referanseområdet.

Dosering

Oppstart av behandling med Natpar

1. Start behandlingen med 50 mikrogram en gang daglig som en subkutan injeksjon i låret (alternere lår hver dag). Dersom serumkalsium før administrasjon er $> 2,25$ mmol/l kan en startdose på 25 mikrogram vurderes.
2. Hos pasienter som bruker aktivt vitamin D, skal dosen aktivt vitamin D reduseres med 50 % dersom serumkalsium før administrasjon er over 1,87 mmol/l.
3. Hos pasienter som bruker kalsiumtilskudd skal dosen kalsiumtilskudd opprettholdes.
4. Kontroller serumkalsiumkonsentrasjonen før administrasjon innenfor 2 til 5 dager. Dersom serumkalsium før administrasjon er under 1,87 mmol/l eller over 2,55 mmol/l bør denne målingen gjentas neste dag.
5. Juster dosen aktivt vitamin D eller kalsiumtilskudd, eller begge, på grunnlag av kalsiumverdien i serum og klinisk vurdering (dvs. tegn og symptomer på hypokalsemi eller hyperkalsemi). Foreslåtte justeringer av Natpar, aktivt vitamin D og kalsiumtilskudd på grunnlag av kalsiumverdier i serum er gitt nedenfor:

Serumkalsium før administrasjon	Juster først	Juster deretter	Juster til slutt
	Natpar	Former for aktivt vitamin D	Kalsiumtilskudd
Over den øvre normalgrense (ULN) (2,55 mmol/l)*	Vurder å redusere eller seponere Natpar og revurder etter nye serumkalsiummålinger	Reduser eller seponer**	Reduser
Over 2,25 mmol/l og under den øvre normalgrense (2,55 mmol/l)*	Vurder reduksjon	Reduser eller seponer**	Ingen endring, eller reduser dersom aktivt vitamin D allerede ble seponert før dette titreringstrinnet
Mindre enn eller lik 2,25 mmol/l og over 2 mmol/l	Ingen endring	Ingen endring	Ingen endring
Lavere enn 2 mmol/l	Vurder økning etter minst 2–4 uker på stabil dose	Øk	Øk
*ULN-verdien kan variere fra laboratorium til laboratorium			
**Avslutt hos pasienter som får den laveste tilgjengelige dosen			

6. Gjenta trinn 4 og 5 inntil målverdiene for serumkalsiumkonsentrasjonen før administrasjon er innenfor området 2,0-2,25 mmol/l, aktivt vitamin D er seponert og kalsiumtilskudd er tilstrekkelig for å dekke det daglige behovet.

Justering av Natpar-dosering etter oppstartperioden

Konsentrasjonen av serumkalsium må overvåkes under titrering (se pkt. 4.4).

Natpar-dosen kan økes trinnvis med 25 mikrogram omtrent hver 2. til 4. uke, opp til en maksimal daglig dose på 100 mikrogram. Nedtitrering til minimum 25 mikrogram kan gjøres når som helst.

Det anbefales å måle albuminkorrigert serumkalsium 8-12 timer etter dosering av Natpar. Dersom serumkalsium etter administrasjon er $> \text{ULN}$, skal først aktivt vitamin D og kalsiumtilskudd reduseres, og utviklingen monitoreres. Målinger av serumkalsium før og etter administrasjon bør gjentas og bekreftes å være innenfor et akseptabelt område før titrering til en høyere Natpar-dose vurderes. Dersom serumkalsium etter administrasjon holder seg $> \text{ULN}$, bør oralt kalsiumtilskudd reduseres ytterligere eller seponeres (se også justeringstabellen i avsnittet *Oppstart av behandling med Natpar*).

Uavhengig av dose av Natpar, dersom albuminkorrigert serumkalsium etter administrasjon overstiger ULN og alt aktivt vitamin D og oralt kalsiumtilskudd er seponert, eller det foreligger symptomer som tyder på hyperkalsemi, bør dosen av Natpar reduseres (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Ved en glemt dose må Natpar administreres så snart som mulig, og tillegg av eksogene former for kalsium og/eller aktivt vitamin D må tas på grunnlag av symptomer på hypokalsemi.

Avbrytelse eller seponering av behandling

Plutselig avbrytelse eller seponering av Natpar kan føre til alvorlig hypokalsemi. Midlertidig eller permanent seponering av behandling med Natpar må kombineres med overvåking av kalsiumnivåer i serum og om nødvendig justering av eksogent kalsium og/eller aktivt vitamin D (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Se pkt. 5.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 til 80 ml/min). Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (totalscore 7 til 9 på Child-Pugh-skalaen). Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Natpar hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Natpar kan administreres av pasienten selv. Pasienter må få opplæring i riktig injeksjonsteknikk av forskriver eller sykepleier, spesielt ved oppstart.

Hver dose må administreres som en subkutan injeksjon en gang daglig, i alternerende lår.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering og for bruk av injeksjonspennen, se pkt. 6.6 og instruksjonene i pakningsvedlegget.

Natpar skal ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

4.3 Kontraindikasjoner

Natpar er kontraindisert hos pasienter:

- med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- som får eller tidligere har fått strålebehandling av skjelettet
- med maligniteter i skjelettet eller benmetastaser
- som har økt utgangsrisiko for osteosarkom, som pasienter med Pagets sykdom i ben eller arvelige lidelser
- med uforklarlige økninger i benspesifikk alkalisk fosfatase
- med pseudohypoparatyreoidisme.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Målet med behandlingen med Natpar er å oppnå en serumkalsiumkonsentrasjon på 2,0-2,25 mmol/l før administrasjon og < 2,55 mmol/l 8–12 timer etter administrasjon.

Monitorering av pasienter under behandling

Nivåene av serumkalsium før dosering, og i visse tilfeller etter dosering, må overvåkes under behandling med Natpar (se pkt. 4.2). I en klinisk multisenterstudie var albuminkorrigert serumkalsium (ACSC) verdier 6 til 10 timer etter administrasjon gjennomsnittlig 0,25 mmol/l høyere enn verdiene før administrasjon. Den største økningen som ble målt var 0,7 mmol/l. Det kan bli nødvendig å redusere dosene av kalsium-, vitamin D- eller Natpar dersom det oppstår hyperkalsemi etter administrasjon, selv om kalsiumkonsentrasjonen før administrasjon er akseptabel (se pkt. 4.2).

Hyperkalsemi

Hyperkalsemi ble rapportert i kliniske studier med Natpar. Hyperkalsemi forekom ofte under titreringsperioden, når dosene av oralt kalsium, aktivt vitamin D og Natpar ble justert. Hyperkalsemi kan minimeres ved å følge anbefalt dosering, monitoreringsinformasjon, og ved å spørre pasientene om eventuelle symptomer på hyperkalsemi. Dersom alvorlig hyperkalsemi oppstår (> 3.0 mmol/l eller over øvre normalgrense med symptomer) bør hydrering og midlertidig seponering av Natpar, kalsium og aktivt vitamin D vurderes inntil kalsiumkonsentrasjonene i serum er tilbake til normale verdier. Deretter skal det vurderes om Natpar, kalsium og aktivt vitamin D kan gjenopptas ved lavere doser (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypokalsemi

Hypokalsemi, som er en vanlig klinisk manifestasjon av hypoparatyreoidisme, ble rapportert i kliniske studier med Natpar. De fleste tilfellene av hypokalsemi i de kliniske studiene var lette til moderate i alvorlighetsgrad. Symptomatisk hypokalsemi, inkludert hendelser som endte med anfall, har blitt rapportert hos pasienter som tar Natpar etter markedsføring. Risikoen for alvorlig hypokalsemi er størst etter seponering, glemt dose eller plutselig opphør av Natpar, men kan oppstå når som helst. Midlertidig eller permanent seponering av behandling med Natpar må kombineres med monitorering av kalsiumnivåer i serum og om nødvendig økning av eksogent kalsium og/eller aktivt vitamin D. Hypokalsemi kan minimeres ved å følge anbefalt dosering, monitoreringsinformasjon, og ved å spørre pasientene om eventuelle symptomer på hypokalsemi (se pkt. 4.2 og 4.8).

Samtidig bruk av hjerteglykosider

Hyperkalsemi, av hvilken som helst årsak, kan predisponere for digitalistoksisitet. Hos pasienter som bruker Natpar samtidig med hjerteglykosider (som digoksin eller digitoksin) skal kalsium- og hjerteglykosidnivået i serum overvåkes. Disse pasientene skal også overvåkes for tegn og symptomer på digitalistoksisitet (se pkt. 4.5).

Alvorlig nyre- eller leversykdom

Natpar bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversykdom, ettersom disse ikke har blitt evaluert i kliniske utprøvinger.

Bruk hos unge voksne

Natpar bør brukes med forsiktighet hos unge voksne pasienter med åpne epifyser, ettersom disse pasientene kan ha økt risiko for osteosarkom (se pkt. 4.3).

Bruk hos eldre pasienter

Kliniske studier av Natpar inkluderte ikke tilstrekkelig antall forsøkspersoner i alderen 65 år eller eldre til å kunne fastslå om respons hos disse forsøkspersonene er annerledes enn hos yngre forsøkspersoner.

Takyfylaksi

Den kalsiumøkende effekten av Natpar kan hos noen pasienter svekkes over tid. Serumkalsiumkonsentrasjonen som respons på administrasjon av Natpar bør overvåkes regelmessig for å oppdage dette, og diagnosen takyfylaksi bør vurderes.

Dersom 25-OH-vitamin D-konsentrasjonen i serum er lav, kan hensiktsmessig tilskudd gjenopprette responsen på Natpar med hensyn til serumkalsium (se pkt. 4.2).

Nyrestein

Natpar er ikke blitt studert hos pasienter med nyrestein. Natpar må brukes med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller nylig nyresteinlidelse på grunn av mulig forverring av denne tilstanden.

Overfølsomhet

Det har vært rapportert om overfølsomhetsreaksjoner etter markedsføring hos pasienter som tar Natpar. Overfølsomhetsreaksjoner kan omfatte anafylaksi, dyspné, angioødem, urtikaria, utslett osv. Dersom tegn eller symptomer på alvorlig overfølsomhetsreaksjon forekommer, må behandling med Natpar seponeres. Behandle overfølsomhetsreaksjonen i henhold til standard behandlingsregime og fortsett overvåkingen til tegn og symptomer forsvinner (se pkt. 4.3 og 4.8). Vær oppmerksom på hypokalsemi dersom Natpar seponeres (se pkt. 4.2).

Natriuminnehold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De inotrope effektene av hjerteglykosider blir påvirket av kalsiumnivåene i serum. Kombinert bruk av Natpar og hjerteglykosider (f.eks. digoksin eller digitoksin) kan predisponere pasienter for digitalistoksisitet dersom hyperkalsemi oppstår. Ingen interaksjonsstudie har blitt utført med hjerteglykosider og Natpar (se pkt. 4.4).

For ethvert legemiddel som påvirker kalsiumnivåene i serum (f.eks. litium, tiazider) må pasientenes kalsiumnivåer i serum overvåkes.

Samtidig administrering av alendronsyre og Natpar kan føre til en reduksjon i den kalsiumsparende effekten, noe som kan påvirke normaliseringen av serumkalsium. Samtidig bruk av Natpar og bisfosfonater anbefales ikke.

Natpar er et protein som ikke metaboliseres av eller som hemmer hepatiske mikrosomale legemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. cytokrom P450-isoenzymer). Natpar er ikke proteinbundet og har et lavt distribusjonsvolum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Natpar hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

En risiko for den gravide kvinnen eller det utviklende fosteret kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om behandling med Natpar skal initieres eller seponeres under graviditet, etter en vurdering av de kjente risikoene ved behandling opp mot fordelene for kvinnen.

Amming

Det er ukjent om Natpar blir utskilt i brystmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakologiske data fra dyr har vist utskillelse av Natpar i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Natpar skal seponeres.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effektene av Natpar på fertilitet hos mennesker. Data fra dyr indikerer ikke nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Natpar har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ettersom nevrologiske symptomer kan tyde på ukontrollert hypoparathyreoidisme, bør pasienter med kognitive- eller oppmerksomhetsforstyrrelser frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene er borte.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med Natpar var hyperkalsemi, hypokalsemi og de kliniske manifestasjonene forbundet med disse, som hodepine, diaré, brekninger, parestesi, hypoestesi og hyperkalsiuri. I kliniske studier var disse reaksjonene generelt milde til moderate i alvorlighetsgrad og forbigående, og de ble håndtert ved å justere dosene av Natpar, kalsium og/eller aktivt vitamin D (se pkt. 4.4 og 5.1).

Bivirkningstabell

Bivirkninger hos pasienter behandlet med Natpar i den placebokontrollerte studien og etter erfaring etter markedsføring er listet opp nedenfor etter MedDRA organklasser og hyppighet. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Alle bivirkninger som er identifisert etter markedsføring, står i *kursiv*.

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			<i>Overfølsomhetsreaksjoner (dyspné, angioødem, urtikaria, utslett)</i>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	hyperkalsemi, hypokalsemi	hypomagnesemi [†] , tetani [†]	
Psykiatriske lidelser		angst [†] , insomnia*	

Nevrologiske sykdommer	hodepine ^{*,†} , hypoestesi [†] , parestesi [†]	somnolens*	
Hjertesykdommer		palpitasjoner ^{*,†}	
Karsykdommer		hypertensjon*	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste [†]	
Gastrointestinale sykdommer	diaré ^{*,†} , kvalme*, brekninger*	øvre abdominalsmerter*	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi*, muskelkramper [†]	muskelrykninger [†] , muskel- og skjelettsmerter [†] , myalgi [†] , nakkesmerter [†] , smerter i ekstremiteter	
Sykdommer i nyre og urinveier		hyperkalsiuri*, pollakisuri [†]	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		asteni*, brystsmerte [†] , fatigue, reaksjoner på injeksjonsstedet, tørste*	
Undersøkelser		antistoff mot PTH positiv, redusert nivå av 25-hydroksykolekalsiferol i blodet [†] , redusert vitamin D-nivå	

*Tegn og symptomer potensielt forbundet med hyperkalsemi som ble observert i de kliniske studiene.

[†]Tegn og symptomer potensielt forbundet med hypokalsemi som ble observert i de kliniske studiene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyperkalsemi og hypokalsemi ble ofte observert i dosetitreringsperioden. Risikoen for alvorlig hypokalsemi var størst etter seponering av Natpar. Hypokalsemi som endte med anfall har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I den placebokontrollerte studien opplevde 9,5 % (8 av 84) av pasientene som ble behandlet med Natpar, og 15 % (6 av 40) av pasientene som fikk placebo, en reaksjon på injeksjonsstedet. Alle disse tilfellene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad.

Immunogenisitet

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til legemidler som inneholder peptider, kan administrasjon av Natpar utløse produksjon av antistoffer. I den placebokontrollerte studien hos voksne med hypoparatyreoidisme var insidensen av antistoffer mot paratyreoideahormon (PTH) henholdsvis 8,8 % (3 av 34) og 5,9 % (1 av 17) hos pasientene som fikk subkutan administrerte doser på 50 til 100 mikrogram Natpar eller placebo en gang daglig i 24 uker.

På tvers av alle kliniske studier med pasienter med hypoparatyreoidisme var insidensraten for immunogenisitet 16 av 87 (18,4 %) etter behandling med Natpar i opptil 7,4 år, noe som tilsynelatende ikke økte over tid. Disse 16 pasientene hadde lav titer av antistoffer mot anti-PTH, og 12 av disse ble senere antistoff-negative. Den tilsynelatende forbigående karakteren til antistoffer mot PTH er sannsynligvis en følge av det lave titeret. To av disse pasientene hadde antistoffer med nøytraliserende aktivitet. Disse pasientene fortsatte å ha en klinisk respons uten tegn på immunrelaterte bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdosering kan forårsake hyperkalsemi. Symptomene på dette kan være hjertepalpasjoner, endringer i EKG, hypotensjon, kvalme, brekninger, svimmelhet og hodepine. Alvorlig hyperkalsemi kan være en livstruende tilstand som krever rask medisinsk behandling og nøye overvåking (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsium homøostase, paratyreoideahormoner og analoger, ATC-kode: H05A A03

Virkningsmekanisme

Endogent paratyreoideahormon (PTH) skilles ut fra paratyreoideakjertlene og er et polypeptid med 84 aminosyrer. PTH virker via paratyreoideahormonreseptorer på celleoverflater i ben, nyrer og nervevev. Paratyreoideahormonreseptorer tilhører familien G-proteinkoblede reseptorer.

PTH har flere viktige fysiologiske funksjoner, inkludert en sentral rolle i regulering av kalsium- og fosfatnivåer i serum innenfor snevre regulerte verdier, regulering av renal kalsium- og fosfatutskillelse, aktivering av vitamin D og opprettholdelse av normal benomsättning.

Natpar produseres i *E. coli* ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi og er identisk med sekvensen av 84 aminosyrer i endogent humant paratyreoideahormon.

Farmakodynamiske effekter

PTH (1–84) er den viktigste regulatoren av kalsiumhomeostase i plasma. I nyrene øker PTH (1–84) den renale tubulære reabsorpsjonen av kalsium, og fremmer utskillelse av fosfat.

Den totale effekten av PTH omfatter økning av kalsiumkonsentrasjonen i serum, reduksjon av utskillelse av kalsium i urinen, og senkning av fosfatkonsentrasjonen i serum.

Natpar har den samme primære aminosyresekvensen som endogent paratyreoideahormon og kan forventes å ha de samme fysiologiske virkningene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og klinisk effekt av Natpar hos voksne med hypoparatyreoidisme fremgår av en randomisert, placebokontrollert studie samt en åpen forlengelsesstudie. I disse studiene ble Natpar administrert av pasientene selv, med daglige doser i området 25 til 100 mikrogram per subkutan injeksjon.

Studie 1 – REPLACE

Hensikten med denne utprøvingen var å vedlikeholde kalsiumnivået i serum med Natpar, mens oralt tilskudd av kalsium og aktivt vitamin D ble redusert eller erstattet. Studien var en 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie. I denne studien ble pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme som tok kalsiumtilskudd og aktive former av vitamin D (vitamin D-metabolitt eller -analoger) randomisert til Natpar (n = 84) eller placebo (n = 40). Gjennomsnittsalderen var 47,3 år (spenn fra 19 til 74 år), og 79 % var kvinner. Pasientene hadde hatt hypoparatyreoidisme i gjennomsnittlig 13,6 år.

På randomiseringstidspunktet ble aktive former av vitamin D redusert med 50 %, og pasientene ble fordelt til å få Natpar 50 mikrogram daglig eller placebo. Etter randomisering fulgte en periode på 12 uker for titrering av Natpar samt en periode på 12 uker med vedlikeholdsdose av Natpar.

Nitti prosent av pasientene som ble randomisert, fullførte 24 behandlingsuker.

For effektanalysen ble forsøkspersoner som oppfylte tre komponenter av et tredelt responskriterium betraktet som respondere. En responder ble definert ved hjelp av et sammensatt primært effektendepunkt som var minst 50 % reduksjon i aktivt vitamin D i forhold til baseline, OG minst 50 % reduksjon i oralt kalsiumtilskudd i forhold til baseline, OG en albuminkorrigert total kalsiumkonsentrasjon i serum som holdt seg på samme nivå eller normaliserte seg i forhold til verdien ved baseline ($\geq 1,875$ mmol/l) og som ikke oversteg laboratoriets øvre normalgrense.

Ved behandlingsslutt nådde 46 av 84 pasienter (54,8 %) som ble behandlet med Natpar, det primære endepunktet, sammenlignet med 1 av 40 (2,5 %) for placebogruppen ($p < 0,001$).

Blant pasientene som fullførte studien trengte 34 av 79 Natpar-pasienter (43 %) i uke 24 ikke lenger behandling med aktivt vitamin D og fikk ikke mer enn 500 mg kalsiumsitrat, sammenlignet med 2 av 33 pasienter (6,1 %) i placebogruppen ($p < 0,001$).

Av forsøkspersonene som ble randomisert til Natpar viste 69 % (58 av 84) en reduksjon i oralt kalsium på ≥ 50 %, sammenlignet med 7,5 % (3 av 40) av forsøkspersoner som ble randomisert til placebo. Gjennomsnittlig prosentvis endring i forhold til baseline med hensyn til oralt kalsium var -51,8 % (SD 44,6) hos forsøkspersoner som fikk Natpar, sammenlignet med 6,5 % (SD 38,5) i placebogruppen ($p < 0,001$). Dessuten viste 87 % (73 av 84) av pasientene som ble behandlet med Natpar en reduksjon på ≥ 50 % i oralt aktivt vitamin D, sammenlignet med 45 % (18 av 40) i placebogruppen.

Studie 2 – RACE

Studie 2 er en seksårig, langvarig, åpen forlengelsesstudie med daglige, subkutane doser av Natpar hos forsøkspersoner med hypoparatyreoidisme som har fullført tidligere studier med Natpar.

Totalt ble 49 forsøkspersoner inkludert i studien. Forsøkspersonene fikk doser på 25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram eller 100 mikrogram per dag i opptil omtrent 72 måneder (i gjennomsnitt 2038 dager [$\sim 5,6$ år]). Minimumstid for eksponering av Natpar var 41 dager, maksimumstid var 2497 dager ($\sim 6,8$ år).

61,2 % (30 av 49) forsøkspersoner møtte primært endepunkt for effekt ved behandlingsslutt, definert som albumin-korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon som ble normalisert eller opprettholdt sammenlignet med baselineverdi og som ikke oversteg øvre grense for normalverdier: ≥ 50 % reduksjon fra baseline eller ≤ 500 mg av daglig kalsiumtillegg, og ≥ 50 % reduksjon fra baseline eller $\leq 0,25$ μg daglig kalsitrioltillegg.

Resultatene viser en fysiologisk effektvarighet av Natpar over 72 måneder, inkludert vedlikehold av gjennomsnittlig albuminkorrigerte kalsiumnivåer i serum ($n = 49$, 2,09 (SD 0,174) mmol/l ved baseline; $n=38$, 2,08 (SD 0,167) mmol/l ved 72 måneder), en reduksjon i serumfosfat ($n=49$, 1,56 (SD 0,188) mmol/l ved baseline; $n=36$, 1,26 (SD 0,198) mmol/l ved 72 måneder) og et vedlikehold av normalt kalsium-fosfatprodukt ($< 4,4$ mmol²/l²) for alle forsøkspersoner ($n=49$ ved baseline, $n=36$ ved 72 måneder).

De langvarige effektene inkluderte en reduksjon i gjennomsnittelig utskillelse av kalsium i urin til normalområdet ($n=48$, 8,92 (SD 5,009) mmol/dag ved baseline; $n=32$, 5,63 (SD 3,207) mmol/dag ved 72 måneder) og stabilisering av normale gjennomsnittelige serumkreatininnivåer ($n=49$, 84,7 (SD 18,16) $\mu\text{mol/l}$ ved baseline; $n=38$, 78,2 (SD 18,52) $\mu\text{mol/l}$ ved 72 måneder). I tillegg var det opprettholdelse av normal benmineralitet.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Natpar i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypoparatyreoidisme (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om dette legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til Natpar etter subkutan administrasjon i låret hos personer med hypoparatyreoidisme stemte overens med den som ble observert hos friske postmenopausale kvinner, som fikk paratyreoideahormon i låret og abdomen.

Absorpsjon

Natpar hadde en absolutt biotilgjengelighet på 53 % etter subkutan administrasjon.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon har Natpar et distribusjonsvolum på 5,35 l ved steady-state.

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier viste at clearance av Natpar hovedsakelig foregår i leveren, og i mindre grad i nyrene.

Eliminasjon

I leveren spaltes paratyreoideahormon ved hjelp av katepsiner. I nyrene blir paratyreoideahormon og C-terminale fragmenter skilt ut via glomerulær filtrasjon.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Paratyreoideahormon (rDNA) ble evaluert i en åpen PK/PD-studie med 7 pasienter med hypoparatyreoidisme, som fikk subkutane enkeltdoser på 50 og 100 mikrogram med et 7 dagers utvaskingsintervall mellom dosene.

Maksimal plasmakonsentrasjoner (gjennomsnittlig T_{max}) for Natpar nås innen 5 til 30 minutter, og en ny, vanligvis lavere topp kommer etter 1 til 2 timer. Tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for dosene på 50 og 100 mikrogram var henholdsvis 3,02 og 2,83 timer. Maksimal gjennomsnittlige økninger i serumkalsium, som ble nådd etter 12 timer, var omtrent 0,125 mmol/l og 0,175 mmol/l for henholdsvis 50 mikrogram og 100 mikrogram.

Effekt på mineralmetabolisme

Behandling med Natpar øker kalsiumkonsentrasjonen i serum hos pasienter med hypoparatyreoidisme, og økningen er doseavhengig. Etter en enkeltinjeksjon med paratyreoideahormon (rDNA) nådde gjennomsnittlig total kalsiumkonsentrasjon i serum sin maksimale verdi etter mellom 10 og 12 timer. Responsen i form av økt kalsiumkonsentrasjon varer i mer enn 24 timer etter administrasjon.

Kalsiumutskillelse i urin

Behandling med Natpar fører til en reduksjon i kalsiumutskillelse i urin på henholdsvis 13 og 23 % (for dosene på 50 og 100 mikrogram) med laveste nivå etter 3 til 6 timer. Kalsiumutskillelsen går tilbake til verdiene før administrasjon etter 16 til 24 timer.

Fosfat

Etter injeksjon med Natpar minsker fosfatnivåene i serum proporsjonalt med PTH (1–84)-nivåene i de første 4 timene og holder seg i 24 timer etter injeksjonen.

Aktivt vitamin D

1,25-(OH)₂D i serum øker etter en enkeltdose Natpar til maksimale verdier etter omtrent 12 timer. Etter 24 timer er nivåene igjen nær baseline-nivåer. En større økning i nivåene av 1,25-(OH)₂D i serum ble sett med dose på 50 mikrogram enn med dose på 100 mikrogram, sannsynligvis på grunn av at serumkalsium direkte hemmer det renale enzymet 25-hydroksyvitamin-D-1-hydroksylase.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie med forsøkspersoner uten hypoparatyreoidisme ble utført med 6 menn og 6 kvinner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7–9 [klasse B]). Disse ble sammenlignet med en tilsvarende gruppe på 12 forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Etter en subkutan administrert enkeltdose på 100 mikrogram var gjennomsnittsverdier for C_{max} og baselinekorrigert C_{max} 18 % til 20 % høyere hos forsøkspersonene med moderat nedsatt leverfunksjon enn hos dem med normal leverfunksjon. Det var ingen tydelige forskjeller i konsentrasjon/tid-profil for total kalsiumkonsentrasjon i serum mellom de to gruppene med ulik leverfunksjon. Dosejustering for Natpar er ikke anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken etter en subkutan administrert enkeltdose av Natpar 100 mikrogram ble evaluert hos 16 forsøkspersoner uten nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CL_{kr}) > 80 ml/min) og 16 forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig maksimal PTH-konsentrasjon (C_{max}) etter 100 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) hos forsøkspersoner med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til 80 ml/min) var omtrent 23 % høyere enn den som ble sett hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Eksponering for PTH målt ved hjelp av AUC_{0–siste} og baselinekorrigert AUC_{0–siste} var henholdsvis omtrent 3,9 % og 2,5 % høyere enn den som ble observert hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon.

Basert på disse resultatene er dosejustering ikke nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til 80 ml/min). Det har ikke blitt utført studier med pasienter som får dialyse. Det finnes ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data for pediatriske pasienter er ikke tilgjengelig.

Eldre

Kliniske studier av Natpar har ikke inkludert mange nok forsøkspersoner i alderen 65 år eller eldre til å kunne fastslå om respons hos disse forsøkspersonene er annerledes enn hos yngre forsøkspersoner.

Kjønn

Ingen klinisk relevante forskjeller med hensyn til kjønn har blitt observert i REPLACE-studien.

Vekt

Dosejustering basert på vekt er ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, mutagenisitet, fertilitetstoksisitet, generell reproduksjonstoksisitet og lokal toleranse.

Rotter som i 2 år ble behandlet med daglige injeksjoner med Natpar viste doseavhengig overdreven bendannelse og økt insidens av bensvulster, inkludert osteosarkom, mest sannsynlig som følge av en ikke-gentoksisk mekanisme. På grunn av forskjellene i benfysiologi mellom rotter og mennesker er den kliniske relevansen av disse funnene ikke kjent. Det er ikke observert osteosarkom i kliniske utprøvinger.

Natpar hadde ingen negativ virkning på fertilitet eller tidlig embryoutvikling i rotter, embryo- og fosterutvikling i rotter og kaniner, eller pre-/postnatal utvikling i rotter. En minimal mengde Natpar skilles ut i melken hos diegivende rotter.

Hos aper som i 6 måneder fikk daglige subkutane doser var det økt insidens av renal tubulær mineralisering ved eksponeringsnivåer som var 2,7 ganger større enn kliniske eksponeringsnivåer ved den høyeste dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Natriumklorid

Mannitol

Sitronsyremonohydrat

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Oppløsningsvæske

Metakresol

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert oppløsning

Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i opptil 14 dager dersom oppløsningen er oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C), og i opptil 3 dager dersom den er oppbevart utenfor kjøleskap og ikke over 25 °C i løpet av bruksperioden på 14 dager.

Oppbevar pennen og sylinderrampullen med den rekonstituerte oppløsningen tett lukket for å beskytte mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderrampullen i beholderen ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderrampullen med to kamre, i beholderen, er laget av type I-glass med to brombutylgummipropper og en hette (aluminium) med brombutylgummiforsegling.

Natpar 25 mikrogram

Hver sylinderrampulle i den lille beholderen inneholder 350 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) som pulver i det første kammeret, og 1000 mikroliter oppløsningsvæske i det andre kammeret (tilsvarer 14 doser).

Natpar 50 mikrogram

Hver sylinderrampulle i den røde beholderen inneholder 700 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) som pulver i det første kammeret, og 1000 mikroliter oppløsningsvæske i det andre kammeret (tilsvarer 14 doser).

Natpar 75 mikrogram

Hver sylinderrampulle i den grå beholderen inneholder 1050 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) som pulver i det første kammeret, og 1000 mikroliter oppløsningsvæske i det andre kammeret (tilsvarer 14 doser).

Natpar 100 mikrogram

Hver sylinderrampulle i den blå beholderen inneholder 1400 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) som pulver i det første kammeret, og 1000 mikroliter oppløsningsvæske i det andre kammeret (tilsvarer 14 doser).

Pakningsstørrelse: Eske med 2 sylinderrampuller.

Fargene på esken/sylinderrampullen angir de ulike styrkene:

25 mikrogram – Lilla

50 mikrogram – Rød

75 mikrogram – Grå

100 mikrogram – Blå

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Paratyreoideahormon (rDNA) injiseres ved hjelp av sylinderrampullen sammen med en flergangspenn. Hver penn skal kun brukes av én pasient. For hver injeksjon skal det brukes en ny, steril kanyle. Bruk pennkanyler i størrelse 31 G x 8 mm. Etter rekonstitusjon skal væsken være fargeløs og praktisk talt fri for fremmede partikler. Paratyreoideahormon (rDNA) skal ikke brukes dersom den rekonstituerte oppløsningen er uklar, farget eller inneholder synlige partikler.

RIST IKKE under eller etter rekonstitusjonen. Risting kan føre til at virkestoffet blir denaturert.

Les bruksanvisningen i pakningsvedlegget før bruk av flergangspennen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2017

Dato for siste fornyelse: 22. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- **på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);**
- **når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av**

at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS –Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å kunne samle inn langsiktige data om klinisk effekt og sikkerhet skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av studien basert på data fra et register over pasienter med hypoparatyreoidisme, som behandles med NATPAR. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal samle inn data om klinisk harde endepunkter (skjelett, mykvevsforkalkninger og nyrefunksjon), sammen med data om hyperkalsiuri og livskvalitet.	Innehaveren av markedsførings-tillatelsen skal planlegge å inkludere regelmessige fremdriftsrapporter om registeret i de periodiske sikkerhetsrapportene.
Den endelige kliniske studierapporten skal sendes inn innen:	31. desember 2035

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å bekrefte effekt og sikkerhet av NATPAR ved behandling av pasienter med kronisk hypoparatyreoidisme som ikke kan kontrolleres tilstrekkelig med kun standardterapi, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre en randomisert, kontrollert studie som sammenligner NATPAR med standardbehandling og med alternativ dosering i henhold til en avtalt protokoll.	
Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen:	30 juni 2025.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Natpar 25 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 50 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 75 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 100 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
paratyreoideahormon (rDNA)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter rekonstituering inneholder hver dose 25 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 350 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

Etter rekonstituering inneholder hver dose 50 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 700 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

Etter rekonstituering inneholder hver dose 75 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 1050 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

Etter rekonstituering inneholder hver dose 100 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA) i en oppløsning på 71,4 mikroliter.
Hver sylinderrampulle inneholder 1400 mikrogram paratyreoideahormon (rDNA).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, mannitol, sitronsyremonohydrat, metakresol, natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2 sylinderrampuller i beholder

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

Brukes med blandeutstyr, Natpar-penn, pennkanyler

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

Kast sylinderrampullen med blandet oppløsning etter 14 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar sylinderrampullen i beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ SYLINDERAMPULLEBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Natpar 25 mikrogram/dose pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 50 mikrogram/dose pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 75 mikrogram/dose pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 100 mikrogram/dose pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
paratyreoideahormon (rDNA)
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

PÅMINNELSESTEKST TIL ETIKETT (inkludert i pakningen)

Fest kanylen før blanding
Se bruksanvisningen

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Natpar 25 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 50 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 75 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Natpar 100 mikrogram/dose pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
paratyreoideahormon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Natpar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Natpar
3. Hvordan du bruker Natpar
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Natpar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Natpar er og hva det brukes mot

Hva er Natpar?

Natpar er en hormonerstatning for voksne med nedsatt funksjon av biskjoldbruskkjertlene. Denne tilstanden kalles også «hypoparatyreoidisme».

Hypoparatyreoidisme er en sykdom som forårsakes av et lavt nivå av paratyreoideahormon, som produseres i biskjoldbruskkjertlene i halsen. Dette hormonet kontrollerer kalsium- og fosfatmengden i blodet og urinen.

Hvis du har for lite paratyreoideahormon kan du ha lite kalsium i blodet. Lite kalsium kan føre til symptomer flere steder i kroppen, blant annet i skjelettet, hjertet, huden, musklene, nyrene, hjernen og nervene. Se avsnitt 4 for en liste over symptomer ved lave kalsiumverdier.

Natpar er en syntetisk form for paratyreoideahormon som bidrar til å holde kalsium- og fosfatmengden i blodet og urinen på et normalt nivå.

2. Hva du må vite før du bruker Natpar

Bruk ikke Natpar

- dersom du er allergisk overfor paratyreoideahormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du får eller har fått strålebehandling av skjelettet

- dersom du har benkreft eller en annen type kreft som har spredd seg til skjelettet
- dersom du har økt risiko for å utvikle en type benkreft som kalles osteosarkom (for eksempel hvis du har Pagets sykdom eller andre skjelettsykdommer)
- dersom blodprøver viser at du har uforklarlige økninger i alkalisk fosfatase i ben
- dersom du har pseudohypoparatyreoidisme, en sjelden tilstand som innebærer at kroppen ikke reagerer ordentlig på paratyreoideahormonet som produseres av kroppen

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Natpar.

Dersom du får behandling med Natpar kan du få bivirkninger som har med lave eller høye kalsiumnivåer i blodet å gjøre (se avsnitt 4 for disse bivirkningene).

Disse effektene er mest sannsynlige:

- når du begynner å bruke Natpar,
- hvis du endrer Natpar-dosen,
- hvis du hopper over en av dine daglige injeksjoner,
- hvis du slutter med Natpar en kort periode, eller for godt.

Du kan få legemidler for behandling eller forebygging av disse bivirkningene, eller du kan bli bedt om å slutte med noen legemidler som du bruker. Disse legemidlene inkluderer kalsium eller vitamin D.

Hvis symptomene er alvorlige kan legen gi deg medisinsk tilleggsbehandling.

Legen din vil kontrollere kalsiumverdiene dine. Du kan måtte endre din Natpar-dose eller stoppe med injeksjonene for en kort periode.

Tester og kontroller

Legen din vil kontrollere hvordan du reagerer på behandlingen:

- i løpet av de første 7 dagene etter behandlingsstart og
- hvis dosen din blir endret.

Dette vil gjøres ved hjelp av tester for å måle kalsiumnivået i blodet eller urinen. Legen din kan gi deg instruksjoner om å endre mengden kalsium eller vitamin D du tar (i hvilken som helst form, også matvarer som inneholder mye kalsium).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Natpar hvis du lider av nyrestein.

Barn og ungdom

Natpar skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Natpar

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, blant annet:

- digoksin, også kjent som digitalis, en hjertemedisin
- legemidler som brukes til behandling av osteoporose, kalt bisfosfonater, som for eksempel alendronsyre
- legemidler som kan påvirke kalsiumnivået i blodet ditt, som for eksempel litium eller noen legemidler som brukes for å øke urinmengden (diuretika).

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det finnes begrenset mengde informasjon om

sikkerheten av Natpar hos gravide kvinner. Natpar har vist seg å bli utskilt i morsmelk hos rotter, men det er ikke kjent om Natpar utskilles i morsmelk hos mennesker.

Legen din vil bestemme om du kan begynne behandlingen med Natpar. Legen din vil også bestemme om du bør fortsette med dette legemidlet dersom du blir gravid eller begynner å amme mens du bruker det.

Det er ikke kjent om Natpar har noen effekt på fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Natpar påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hypoparatyreoidisme i seg selv kan imidlertid påvirke din konsentrasjonsevne. Hvis din konsentrasjonsevne er redusert, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner frem til konsentrasjonsevnen har bedret seg.

Natpar inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Natpar

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen eller sykepleieren vil lære deg å bruke Natpar-pennen.

Natpar gis som en subkutan injeksjon (under huden) hver dag ved hjelp av en injeksjonspenn.

I dette pakningsvedlegget kalles injeksjonspennen «Natpar flergangspenn» for «Natpar-penn» eller «penn».

Dose

Den anbefalte startdosen er 50 mikrogram per dag.

- Basert på en blodprøve kan legen din imidlertid bestemme at du skal begynne med 25 mikrogram per dag.
- Etter 2 til 4 uker kan legen din justere dosen.

Natpar-dosen varierer fra person til person. Du kan trenge mellom 25 og 100 mikrogram Natpar per dag.

Du kan få beskjed av legen din om å ta andre legemidler, som kalsiumtilskudd eller vitamin D mens du bruker Natpar. Legen din vil fortelle deg hvor mye du skal ta per dag.

Hvordan du bruker pennen

Les **avsnitt 7: «Bruksanvisning»** i dette pakningsvedlegget før du bruker pennen.

Ikke bruk pennen dersom oppløsningen er uklar eller farget, eller hvis den inneholder synlige partikler.

Før pennen brukes for første gang, må legemidlet blandes.

Etter at du har blandet legemidlet, er Natpar-pennen klar til bruk og legemidlet kan injiseres under huden på låret ditt. Injiser i det andre låret neste dag, og fortsett å veksle mellom de to lårene.

For å opprettholde en oversikt over brukte pakninger, anbefales det sterkt at navn og batch-nummer (produksjonsnummer) på preparatet registreres hver gang du får en dose av Natpar.

Hvor lenge du skal bruke Natpar

Fortsett med Natpar så lenge legen din forskriver det til deg.

Dersom du tar for mye av Natpar

Hvis du ved en feiltakelse injiserer mer enn én dose Natpar på en dag, skal du ta kontakt med legen din eller apoteket umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Natpar

Hvis du har glemt å bruke Natpar (eller ikke kan injisere det på det vanlige tidspunktet), skal du sette injeksjonen så snart du kan, men du skal ikke injisere mer enn én dose på samme dag.

Ta neste Natpar-dose til vanlig tidspunkt neste dag. Du kan måtte ta mer kalsiumtilskudd hvis du viser tegn på lave kalsiumverdier i blodet. Se avsnitt 4 for symptomene.

Ikke injiser en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Natpar

Snakk med legen din hvis du vil avbryte behandlingen med Natpar.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Du kan få følgende potensielt alvorlige bivirkninger mens du bruker Natpar:

- Svært vanlig: høyt kalsiumnivå i blodet ditt, noe som oftere kan oppstå ved oppstart av behandlingen med Natpar.
- Svært vanlig: lavt kalsiumnivå i blodet ditt; dette kan oppstå oftere dersom du plutselig avbryter behandling med Natpar.

Symptomer i forbindelse med høyt eller lavt kalsiumnivå finnes i listen nedenfor. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noen av disse bivirkningene.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige (kan inntreffe hos mer enn 1 av 10 personer):

- hodepine*,†
- kribling og nummenhet i huden†
- diaré*,†
- kvalme og brekninger*
- leddsmerter*
- muskelspasmer†

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

- føle seg nervøs eller engstelig
- søvnproblemer (være søvnig om dagen eller ha problemer med å sove om natten)*
- rask eller ujevn hjerterytme*

- høyt blodtrykk*
- hoste
- magesmerte*
- muskelrykninger eller muskelkramper
- muskelsmerte
- nakkesmerte
- smerte i armer og ben
- økt kalsiumnivå i urinen*
- hyppig vannlating
- utmattelse (fatigue) og mangel på energi*
- brystsmerte
- rødhet og smerte på injeksjonsstedet
- tørste*
- antistoffer (produsert av immunsystemet) mot Natpar
- i blodprøver kan legen din finne reduserte mengder vitamin D og magnesium

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet), slik som for eksempel hevelser i ansiktet, lepper, munn eller tunge, kortpustethet, kløe, utslett, elveblest
- anfall på grunn av lave kalsiumnivåer i blodet ditt†

*Disse bivirkningene kan være forbundet med høyt kalsiumnivå i blodet.

†Disse bivirkningene kan være forbundet med lavt kalsiumnivå i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Natpar

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på sylinderrampullen og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før blanding

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar sylinderrampullen i sylinderrampullebeholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter blanding

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar pennen og sylinderrampullen med blandet oppløsning tett lukket for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke dette legemidlet i mer enn 14 dager etter at det er blandet.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis det ikke har blitt oppbevart riktig.

- Kontroller at blandet oppløsning er klar og fargeløs før en ny kanyle festes til Natpar-pennen. Det er vanlig å se små luftbobler. Bruk ikke dette legemidlet dersom blandet oppløsning er uklar, farget eller inneholder synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Natpar

Virkestoffet er paratyreoideahormon (rDNA).

Det er tilgjengelig i sylinderrampuller med 4 ulike styrker (hver sylinderrampulle inneholder 14 doser):

Natpar 25 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 25 mikrogram paratyreoideahormon i en oppløsning på 71,4 mikroliter.

Natpar 50 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 50 mikrogram paratyreoideahormon i en oppløsning på 71,4 mikroliter.

Natpar 75 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 75 mikrogram paratyreoideahormon i en oppløsning på 71,4 mikroliter.

Natpar 100 mikrogram

Etter rekonstituering inneholder hver dose 100 mikrogram paratyreoideahormon i en oppløsning på 71,4 mikroliter.

Andre innholdsstoffer i sylinderrampullen er (for alle styrker):

I pulveret:

- natriumklorid
- mannitol
- sitronsyremonohydrat
- natriumhydroksid (til pH-justering)

I oppløsningsvæsken:

- metakresol
- vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Natpar ser ut og innholdet i pakningen

Hver Natpar-sylinderrampulle inneholder legemiddel i form av et pulver sammen med en væske, som ferdig blandet utgjør en oppløsning til injeksjon. Sylinderrampullen er laget av glass, og har en gummiforsegling på toppen. Sylinderrampullen ligger i en beholder som er laget av plast.

Natpar er tilgjengelig i en pakning med 2 sylinderrampuller i beholder.

Fargen på esken/sylinderrampullen angir styrken til legemidlet:

Natpar 25 mikrogram/dose

Lilla sylinderrampulle.

Natpar 50 mikrogram/dose
Rød sylindrampulle.

Natpar 75 mikrogram/dose
Grå sylindrampulle.

Natpar 100 mikrogram/dose
Blå sylindrampulle.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet [til www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

7. Bruksanvisning

Denne veiledningen skal hjelpe deg med å klargjøre, injisere og oppbevare Natpar-pennen.

Bruksanvisningen er delt opp i 5 trinn

Bli kjent med delene til Natpar-pennen og Natpar-legemidlet
Klargjøring og blanding av Natpar
Klargjøring av Natpar-pennen
Injisering av den daglige dosen
Oppbevaring av legemidlet

Hvis du en eller annen gang trenger hjelp, kan du ta kontakt med legen, apoteket eller sykepleieren.

Du kan også ta kontakt med Takeda på medinfoEMEA@takeda.com.

Hva du må vite før du setter i gang

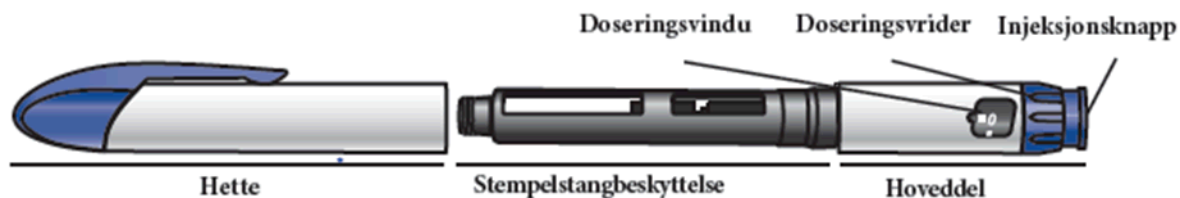
- Bruk IKKE Natpar-pennen før lege eller sykepleier har vist deg hvordan den skal brukes.
- Bruk denne bruksanvisningen hver gang du blander legemidlet, klargjør penne eller setter injeksjonen slik at du ikke glemmer et trinn.
- En ny kanyle skal festes til penne hver dag.
- En gang hver 14. dag skal en ny sylinderrampulle klargjøres.
- Bruk IKKE dette legemidlet hvis du ser at blandet oppløsning er uklar, farget eller inneholder synlige partikler.
- Oppbevar alltid sylinderrampullen i kjøleskapet (ved 2 °C - 8 °C).
- Sylinderrampullen skal IKKE fryses.
- Bruk IKKE en sylinderrampulle som har vært frossen.
- Kast alle sylinderrampuller med blandet oppløsning som er eldre enn 14 dager.
- Ta bare én dose per dag.
- For å rengjøre Natpar-pennen kan du tørke av utsiden av penne med en fuktig klut. IKKE legg penne i vann og ikke vask eller rens den med noen form for væske.
- Kast brukte Natpar sylinderrampuller og brukte kanyler som instruert av lege, apotek eller sykepleier.
- Natpar-pennen er en flerbrukspenn som kan brukes i opptil 2 år.

Bli kjent med delene til Natpar-pennen og Natpar-legemidlet

Bli kjent med delene til Natpar-pennen

Delene til Natpar-pennen

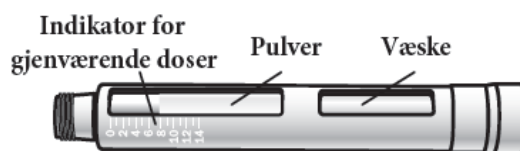
Merk: Stempelstangbeskyttelsen beskytter stempelstangen under forsendelsen fra fabrikk. Kast stempelstangbeskyttelsen når du er klar til å bruke pennen.



Sylinderampullen med Natpar

Sylinderampullen med Natpar inneholder legemiddelpulver og væske for å blande med pulveret. Du må blande pulveret og væsken i sylinderampullen før du bruker Natpar-pennen.

- Hver sylinderampulle inneholder 14 doser.
- Indikatoren for gjenværende doser viser antall doser som er igjen i sylinderampullen.



Annet utstyr som trengs:

Merk: Injeksjonstørk, injeksjonskanyler og beholderen for skarpe gjenstander er ikke inkludert i pakningen.

Legemiddelloggen finner du i denne bruksanvisningen.

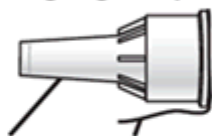


Legemiddellogg

Bruk injeksjonstørk til å
rengjøre injeksjonsstedet



Engangskanyle (skisse over enkeltdeler)

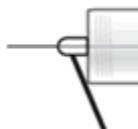


Papirforseglin

Ytre kanylehette



Indre kanylehette



Kanyle



(Eksempel på
beholder for skarpe
gjenstander)

Blandeustyr



Hjul

Stempelstang (skrudd ut)

Klargjøring og blanding av Natpar

Du skal blande Natpar før bruk. Etter blanding kan legemidlet brukes til opptil 14 injeksjoner (14 doser).

Hvis dette er den første gangen du bruker Natpar, skal legen eller sykepleieren vise deg hvordan du skal blande sylinderrampullen med Natpar.

1. Ta sylinderrampullen med Natpar ut av kjøleskapet når du gjør deg klar for å injisere en dose.

Merk: Du skal alltid oppbevare sylinderrampullen i kjøleskapet, bortsett fra når du klargjør eller injiserer legemidlet.



- Vask og tørk hendene dine.
- Finn frem utstyret du trenger:
 - Blandeutstyret
 - Ny sylinderrampulle med Natpar fra kjøleskapet
 - Ny pennekanyle til engangsbruk
 - Beholder for skarpe gjenstander
 - En penn eller blyant for å notere datoen du blander sylinderrampullen
 - Legemiddelloggen (som du finner i denne bruksanvisningen)
 - Natpar-pennen for å injisere legemidlet
 - Denne bruksanvisningen

2. Fyll ut datoene i legemiddelloggen.

Legemiddellogg

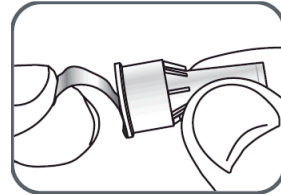
Bruksanvisning:

- Fyll ut dagens dato i feltet ved siden av «**Blandedato**».
- Fyll ut datoen som er 14 dager etter i dag i feltet ved siden av «**Kastes**» (samme ukedag, 2 uker senere).
- Kast sylinderrampullen på «**Kastes**»-datoen, selv om det er noe igjen i sylinderrampullen. **Ikke** bruk sylinderrampullen på «**Kastes**»-datoen.
- Det **må være** festet en kanyle på pennen for å kunne blande en ny sylinderrampulle.

Sylinderrampulle 1	
Blandedato:	___/___/___
Kastes:	___/___/___ (samme ukedag, 2 uker senere)

Sylinderrampulle 2	
Blandedato:	___/___/___
Kastes:	___/___/___ (samme ukedag, 2 uker senere)

3. Fjern papirforseglingen fra den ytre kanylehetten.

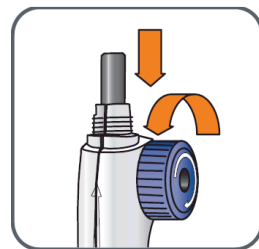


4. **Skrue pennekanylen på sylinderpullen med klokken.**

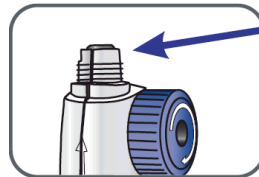
- Sørg for at pennekanylen står rett og tett på sylinderpullen (den brede enden av nålehetten må berøre kanten på sylinderpullen).
- **Ikke** fjern den ytre eller den indre kanylehetten før du er klar til å sette injeksjonen.



5. Skru hjulet på blandeutstyret i retning mot klokka for å skru ned stempelstangen, hvis den ikke allerede er i senket posisjon.

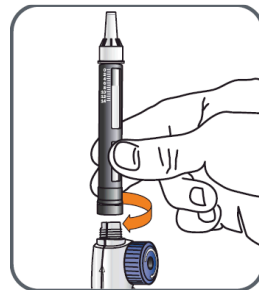


- Sørg for at stempelstangen på blandeutstyret ser slik ut (skrudd helt ned).



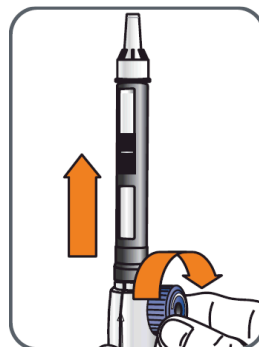
6. Skru sylinderpullen med Natpar på blandeutstyret i retning med klokka.

- Kanylen på pennen skal være godt festet.



7. **Med den ytre kanylehetten pekende oppover, skru hjulet sakte i retning med klokka inntil proppene i sylinderpullen ikke lenger beveger seg og hjulet dreier fritt.**

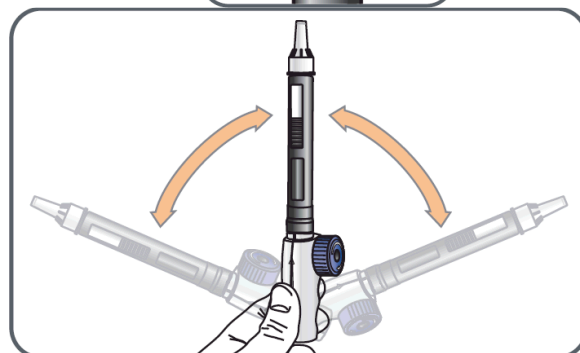
- Hold kanylen pekende oppover.
- IKKE hold blandeutstyret i vinkel.



8. Kontroller at proppene ser slik ut og holder seg samlet.



9. Hold blandeutstyret med den påmonterte sylinderampullen med kanylen pekende oppover, og beveg omtrent 10 ganger **forsiktig** fra side til side (fra «kl. 9»-posisjon til «kl. 3»-posisjon) for å **løse opp pulveret** i sylinderampullen.



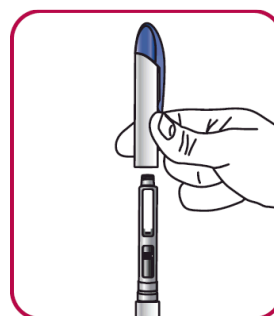
- **IKKE rist sylinderampullen.**
- Pass på at kanylen peker oppover.
- Sett fra deg blandeutstyret med den påmonterte sylinderampullen, og vent i 5 minutter slik at alt pulveret løser seg opp.

Kontroller blandet oppløsning **hver gang før du utfører den daglige injeksjonen**. Dersom oppløsningen er uklar, inneholder synlige partikler eller ikke er fargeløs etter 5 minutter **skal dette legemidlet ikke brukes. Ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier.** Det er vanlig å se små luftbobler.

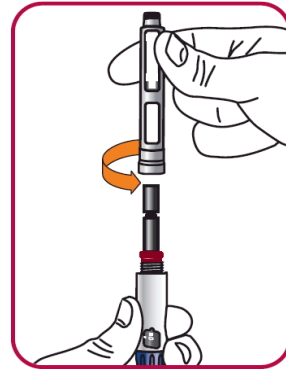
Klargjøring av Natpar-pennen

Du skal klargjøre Natpar-pennen **en gang** hver 14. dag.

1. Ta opp pennen og ta av hetten. Legg hetten til side for senere bruk.



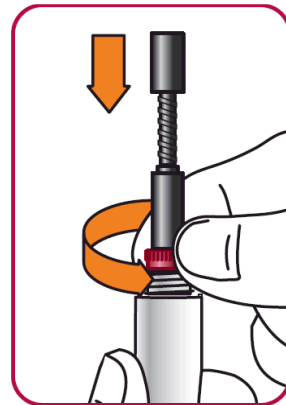
2. Skru av stempelstangbeskyttelsen eller den tomme legemiddelsylinderampullen i retning mot klokka, og kast den i beholderen for skarpe gjenstander.



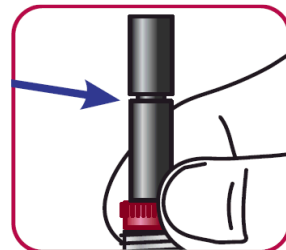
3. Trykk på injeksjonsknappen. Du bør se «0» på linje med hakket i doseringsvinduet. Hvis du ikke ser «0» på linje med hakket trykker du på injeksjonsknappen til den er på linje.



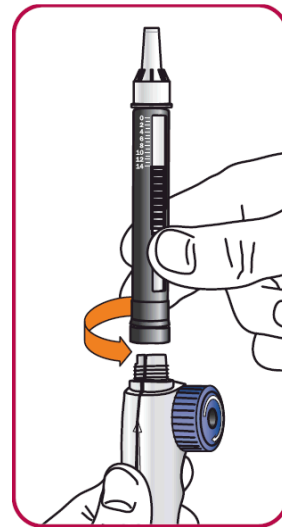
4. Skru stempelstangen ned. Hvis stempelstangen er skrudd ut, skru den mørkerøde ringen i retning mot klokka for å skru den ned. Ikke stram ringen for mye.



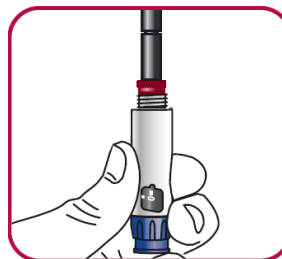
5. Kontroller stempelstangen. Det skal være et lite mellomrom hvis det er gjort riktig.



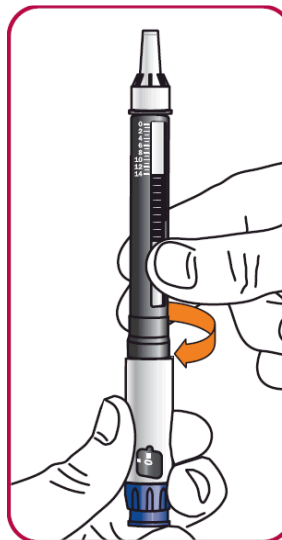
6. Koble sylinderampullen fra blandeutstyret ved å skru i retning mot klokka og legg fra deg blandeutstyret.



7. Koble sylinderampullen til pennen. Ta opp pennens hoveddel og hold den med stempelstangen pekende oppover.

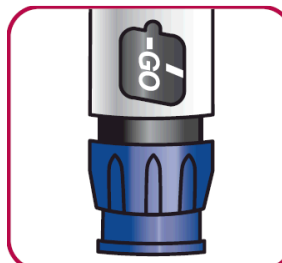


8. Med den ytre kanylehetten pekende oppover, skru sylinderampullen på pennen i retning med klokka til det ikke er noe mellomrom igjen mellom sylinderampullen og pennen.

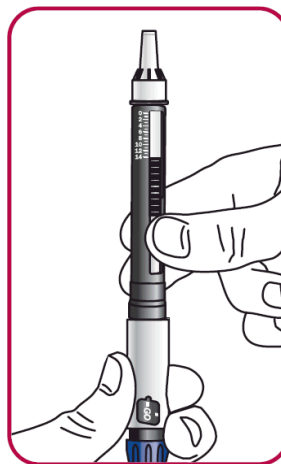


9. **Lading av Natpar-pennen.**

Drei doseringsvrideren i retning med klokka til du ser «GO» på linje med hakket i doseringsvinduet.

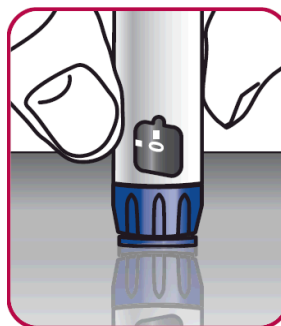


10. Hold pennen med den ytre kanylehetten pekende oppover.



11. Trykk injeksjonsknappen mot en flat overflate, f.eks. en bordplate, til «0» vises ved hakket i doseringsvinduet.

- Det er vanlig at 1 eller 2 dråper væske kommer ut av kanylen ved utføring av dette trinnet.
- **Ikke** fjern sylind rampullen fra pennen før «**Kastes**»-datoen, eller før sylind rampullen er tom.
- Pennen skal lades bare 1 gang for hver ny sylind rampulle.



Injisering av den daglige dosen

MERK: Hvis du akkurat har blandet ferdig legemidlet og klargjort pennen, og engangskanylen er koblet til, skal du gå rett til «Før du injiserer din daglige dose» (trinn 6 i dette avsnittet) for instruksjoner om hvordan du setter injeksjonen ved hjelp av Natpar-pennen.

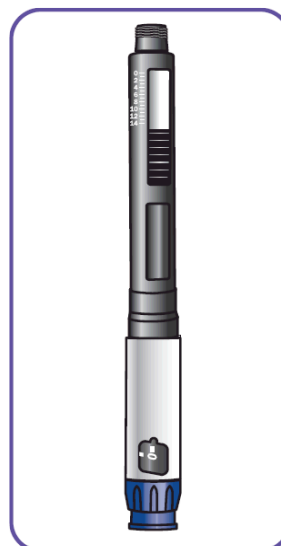
Hvis du på et hvilket som helst tidspunkt trenger hjelp, kan du spørre legen din eller en sykepleier.

1. Vask og tørk hendene dine.
2. Finn frem utstyret du trenger:
 - Natpar-pennen fra kjøleskapet
 - Ny engangs pennenkanyle
 - Beholder for skarpe gjenstander
 - Injeksjonstørk

Merk: Pennen og sylinderrampullen med blandet oppløsning skal hele tiden oppbevares i kjøleskapet, bortsett fra når du klargjør eller injiserer legemidlet.

3. Kontroller sylinderrampullen.

Ta hetten av Natpar-pennen. Sylinderrampullen med blandet oppløsning skal være inni den.



4. Før du fester en ny kanyle på pennen skal du kontrollere:

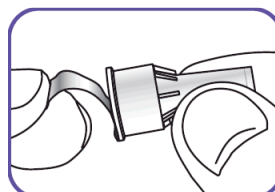
- Om den blandede oppløsningen er klar, **fargeløs** og uten synlige partikler. Det er vanlig å se små luftbobler.
Dersom blandet oppløsning ikke er klar, fargeløs eller uten synlige partikler, **skal du ikke bruke den. Ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier.**

Du må klargjøre en ny sylinderrampulle med Natpar dersom:

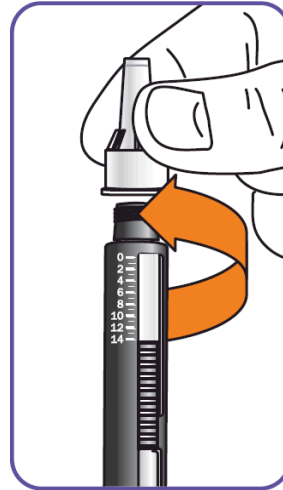
- Det ikke er doser igjen i pennen (indikatoren for gjenværende doser står på «0»)
eller
- «**Kastes**»-datoen er nådd (se legemiddelloggen).

5. Koble til en ny kanyle.

- Fjern papirforseglingen fra den ytre kanylehetten.



- Hold Natpar-pennen fast rett opp og ned.
- Mens du holder nålehetten rett, skruer du den godt på sylinderpullen i retning med klokken (den brede enden av nålehetten må berøre kanten på sylinderpullen).
- La den ytre kanylehetten være på.



6. **Før du injiserer din daglige dose.**

- IKKE bruk en sylinderpulle som har vært frossen.
- Kast alle sylinderpuller med ferdigblandet legemiddel dersom «**Kastes**»-datoen er nådd (se legemiddelloggen).

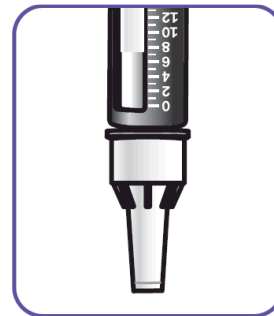
7. Rengjør injeksjonsstedet på låret ditt med et injeksjonstørk. Injiser i alternerende lår hver dag.



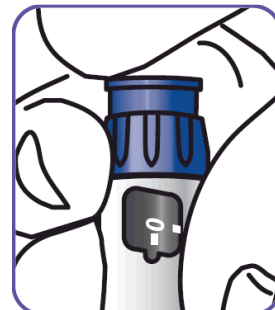
Sørg for at den ytre kanylehetten alltid peker nedover når du utfører trinn 8 til 17.

8. Hold Natpar-pennen med kanylen pekende rett nedover.

- **Hold kanylen pekende nedover helt til injeksjonen er ferdig.**



9. Hold pennen slik at du kan se doseringsvinduet.



10. Drei doseringsvrideren til du ser «GO» på linje med hakket i doseringsvinduet. **Ikke** drei doseringsvrideren forbi «GO».

- **Dersom det er vanskelig å skru på doseringsvrideren** er det kanskje ikke nok væske igjen. Sjekk **indikatoren for gjenværende doser** på sylind rampullen for å se om det er doser igjen, eller sjekk «**Kastes**»-datoen på **legemiddelloggen** for å se om det har gått mer enn **14** dager.



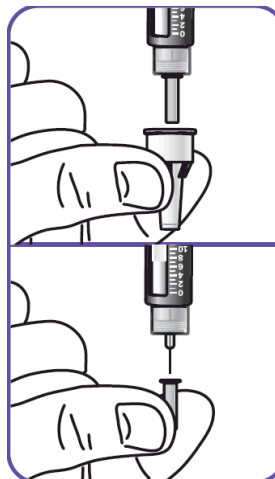
11. Dunk forsiktig på sylind rampullen 3 **til 5** ganger. Dette gjør at eventuelle luftbobler fjernes fra kanylen.



12. **Klargjør engangskanylen for injeksjonen.**

Uten å skru:

- Dra den ytre kanylehetten rett av, og legg den til side.
- Dra deretter den indre kanylehetten av, og kast den.

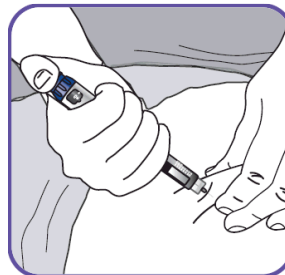


13. Hold pennen slik at du kan se «GO» i doseringsvinduet med kanylen pekende nedover.



14. Les trinn 15, 16 og 17 nøye **før** du injiserer legemidlet.

15. Stikk kanylen helt inn i låret ditt (du kan lage en hudfold hvis legen eller sykepleieren har sagt det). Sørg for at du kan se «GO» i vinduet.



16. Trykk på injeksjonsknappen til du ser «0» på linje med hakket i doseringsvinduet. Du skal se og kjenne at doseringsvrideren går tilbake til «0». **Tell sakte til 10.**



Viktig merknad om injeksjonen:

For å unngå at det blir injisert for lite legemiddel, må du holde kanylen i huden i 10 sekunder ETTER at du har trykt på injeksjonsknappen.

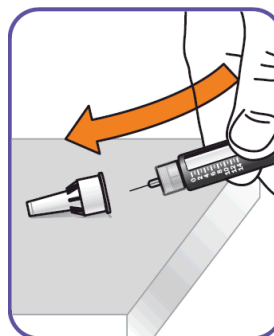


17. Dra kanylen rett ut av låret ditt.

- Det er vanlig at 1 eller 2 dråper væske kommer ut av kanylen ved utføring av dette trinnet.
- Ikke injiser en ny dose hvis du tror at du ikke har fått en hel dose. Ring til legen din. Kanskje må du ta kalsium og vitamin D.

18. Sett den store ytre kanylehetten forsiktig på den ubeskyttede kanylen ved å plukke opp kanylehetten med pennen.

- Sørg for at kanylen trykkes helt inn i hetten.



19. Hold i sylinderrampullen og skru av den ytre kanylehetten (med kanylen inni) i retning mot klokka.

- Ikke del pennen eller kanyler med andre. Smitte kan overføres til dem eller du kan få en infeksjon fra andre.



20. Kast den brukte kanylen i en beholder for skarpe gjenstander.

Spør lege, apotek eller sykepleier hva du skal gjøre med en full beholder for skarpe gjenstander.



21. Sett hetten tilbake på pennen.

- Sylinderrampullen må være montert på pennen før du kan sette på hetten igjen.
- Still merkene på hetten og pennen på linje.
- Trykk hetten på pennen til du hører et klikk.



22. Legg Natpar-pennen i kjøleskapet.

Oppbevaring av legemidlet

Sylinderrampullene med Natpar og penner som inneholder sylinderrampullen med blandet oppløsning skal alltid oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

- Sylinderrampuller skal **IKKE** fryses.
- Bruk **IKKE** en sylinderrampulle som har vært frossen.
- Kast alle sylinderrampuller med blandet oppløsning som er eldre enn 14 dager.