

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Natpar 25 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 50 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 75 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 100 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Natpar 25 mikrogram

Hver dosis indeholder 25 mikrogram parathyroideahormon (rDNA)* i 71,4 mikroliter injektionsvæske efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 350 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

Natpar 50 mikrogram

Hver dosis indeholder 50 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter injektionsvæske efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 700 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

Natpar 75 mikrogram

Hver dosis indeholder 75 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter injektionsvæske efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 1.050 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

Natpar 100 mikrogram

Hver dosis indeholder 100 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter injektionsvæske efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 1.400 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

*Parathyroideahormon (rDNA), fremstillet i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi, er identisk med 84-aminosyresekvensen i endogent humant parathyroideahormon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver dosis indeholder 0,32 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt, og solvensen er en klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Natpar er indiceret som tillægsbehandling hos voksne patienter med kronisk hypoparathyroidisme, som ikke er tilstrækkeligt reguleret med standardbehandling alene.

4.2 Dosering og administration

Generelt

Behandlingen skal superviseres af en læge eller anden specialist, der har erfaring i behandling af patienter med hypoparathyroidisme.

Formålet med Natpar-behandlingen er at opnå et velkontrolleret calciumniveau og reducere symptomerne (se også pkt. 4.4). Optimering af parametre for calcium-phosphat-metabolismen skal følge gældende terapeutiske retningslinjer for behandling af hypoparathyroidisme.

Før iværksættelse af og under behandling med Natpar:

- Bekræft, at 25-OH-D-vitamin-depoterne er tilstrækkelige.
- Bekræft, at serummagnesium er inden for referenceområdet.

Dosering

Start af behandling med Natpar

1. Start behandlingen med 50 mikrogram én gang dagligt som subkutan injektion i låret (skift lår hver dag). Hvis serumcalcium er $> 2,25$ mmol/l før administration, kan en startdosis på 25 mikrogram overvejes.
2. Hos patienter, der tager aktivt D-vitamin, skal dosis af aktivt D-vitamin nedsættes med 50 %, hvis serumcalcium før administration er over 1,87 mmol/l.
3. Patienter, der tager calciumtilskud, skal fortsætte med samme dosis calciumtilskud.
4. Mål serumcalcium før administration indenfor 2-5 dage. Hvis serumcalcium er under 1,87 mmol/l eller over 2,55 mmol/l, skal målingen gentages den efterfølgende dag.
5. Justér dosis af aktivt D-vitamin og/eller calciumtilskud baseret på serumcalcium og en klinisk vurdering (dvs. symptomer på hypo- eller hyperkalcæmi). Det anbefales at justere dosis af Natpar, aktivt D-vitamin og calciumtilskud på basis af serumcalcium på følgende måde:

Serumcalcium før administration	Justér først	Justér dernæst	Justér derefter
	Natpar	Aktive former af D-vitamin	Calciumtilskud
Over den øvre normalgrænse (ULN) (2,55 mmol/l)*	Overvej at reducere eller seponere Natpar og genvurdér på basis af en serumcalcium-måling	Reducér eller seponér**	Reducér
Over 2,25 mmol/l og under den øvre normalgrænse (2,55 mmol/l)*	Overvej at reducere	Reducér eller seponér**	Ingen ændring eller reducér, hvis aktivt D-vitamin allerede er seponeret før dette titreringstrin
2,25 mmol/l eller derunder og over 2 mmol/l	Ingen ændring	Ingen ændring	Ingen ændring
Under 2 mmol/l	Overvej at øge dosis efter mindst 2-4 uger på en stabil dosis	Øg	Øg

* ULN kan variere laboratorierne imellem
** Seponér hos patienter, der får den laveste tilgængelige dosis

6. Gentag trin 4 og 5, indtil målniveauet for serumcalcium før administration er i intervallet 2,0-2,25 mmol/l, aktivt D-vitamin er seponeret, og calciumtilskud er tilstrækkeligt til at opfylde patientens daglige behov.

Dosisjustering af Natpar efter initieringsperioden

Serumcalcium skal monitoreres under titreringen (se pkt. 4.4).

Natpar-dosis kan øges i trin a 25 mikrogram ca. hver 2.-4. uge op til en maksimal daglig dosis på 100 mikrogram. Der kan når som helst foretages nedtitrering til en minimumsdosis på 25 mikrogram.

Det anbefales at måle albumin-korrigeret serumcalcium 8-12 timer efter administration af Natpar. Hvis serumcalcium efter administration ligger over den øvre normalgrænse, skal tilskuddet af aktivt D-vitamin og calcium først reduceres og udviklingen overvåges. Måling af serumcalcium før og efter administration bør gentages, og det skal bekræftes, at det ligger inden for et acceptabelt interval, før titrering til en højere dosis Natpar overvejes. Hvis serumcalcium efter administration fortsat ligger over den øvre normalgrænse, bør det orale calciumtilskud yderligere reduceres eller seponeres (se også justeringstabellen under *Start af behandling med Natpar*).

Hvis albumin-korrigeret serumcalcium efter administration overstiger den øvre normalgrænse, og alt tilskud af aktivt D-vitamin og oralt calcium er seponeret, eller der ses symptomer på hyperkalcæmi, skal Natpar-dosis reduceres uanset dosisniveau (se pkt. 4.4).

Hvis en dosis glemmes

Hvis en dosis glemmes, skal Natpar administreres, så snart det er praktisk muligt, og patienten skal tage yderligere tilskud af eksogent calcium og/eller aktivt D-vitamin alt efter symptomer på hypokalcæmi.

Afbrydelse eller seponering af behandling

Pludselig afbrydelse eller seponering af Natpar kan medføre svær hypokalcæmi. Ved midlertidig eller permanent seponering af Natpar skal serumcalcium monitoreres, og tilskuddet af eksogent calcium og/eller aktivt D-vitamin skal om nødvendigt justeres (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Eldre

Se punkt 5.2.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (total-score på 7-9 på Child-Pugh-skalaen). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Natpars sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Natpar er velegnet til selvadministration. Den ordinerende læge eller en sygeplejerske skal undervise patienterne i korrekt injektionsteknik, især i starten.

Hver dosis skal administreres som en subkutan injektion i låret én gang dagligt (der skal skiftes lår hver dag).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration og om brug af pennen, se pkt. 6.6 og vejledningen i indlægssedlen.

Natpar må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

4.3 Kontraindikationer

Natpar er kontraindiceret hos patienter:

- der er overfølsomme over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- der gennemgår eller tidligere har gennemgået strålebehandling af skelettet
- der har maligne sygdomme i skelettet eller knoglemetastaser
- der har øget risiko for osteosarkom ved *baseline*, f.eks. Pagets knoglesygdom eller arvelige sygdomme
- der har uforklarligt forhøjet knogle-specifik basisk fosfatase
- der har pseudohypoparathyroidisme.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer ydeligt registreres.

Målet med Natpar-behandling er at opnå serumcalcium 2,0-2,25 mmol/l før administration og < 2,55 mmol/l 8-12 timer efter administration.

Monitorering af patienterne under behandlingen

Serumcalcium før og i nogle tilfælde efter administration skal monitoreres under behandlingen med Natpar (se pkt. 4.2). I et klinisk multicenterstudie var det gennemsnitlige albumin-korrigerede serumcalcium 6-10 timer efter administration 0,25 mmol/l højere end niveauet før administration, og den højeste stigning var på 0,7 mmol/l. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af calcium, D-vitamin eller Natpar, hvis der efter administration ses hyperkalcæmi, også selvom calciumniveauet før administration er acceptabelt (se pkt. 4.2).

Hyperkalcæmi

Der er indberettet tilfælde af hyperkalcæmi i kliniske studier med Natpar. Hyperkalcæmi forekom hyppigt i titreringsperioden, hvor doserne af oralt calcium, aktivt D-vitamin og Natpar blev justeret. Forekomsten af hyperkalcæmi kan minimeres ved at følge den anbefalede dosering, tage højde for monitoreringsdata og udspørge patienterne om alle symptomer på hyperkalcæmi. Hvis der udvikles svær hyperkalcæmi (> 3,0 mmol/l eller over den øvre normalgrænse med symptomer), bør hydrering og midlertidig behandlingsafbrydelse af Natpar, calcium og aktivt D-vitamin overvejes, indtil serumcalcium igen er normalt. Derefter kan det overvejes at genoptage behandlingen med Natpar, calcium og aktivt D-vitamin i lavere doser (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypokalcæmi

Der er rapporteret om hypokalcæmi, en almindelig klinisk manifestation ved hypoparathyroidisme, i kliniske studier med Natpar. De fleste tilfælde af hypokalcæmi i de kliniske studier var lette til moderate i sværhedsgrad. Efter markedsføring er hændelser med symptomatisk hypokalcæmi, inklusive hændelser, der førte til slagtilfælde, blevet rapporteret hos patienter, behandlet med Natpar. Risikoen for alvorlig hypokalcæmi er højest efter seponering af Natpar, ved oversprunget dosis eller ved pludselig behandlingsafbrydelse, men det kan forekomme til enhver tid. Ved midlertidig behandlingsafbrydelse eller permanent seponering af Natpar skal serumcalcium monitoreres, og tilskuddet af eksogent calcium og/eller aktivt D-vitamin skal om nødvendigt øges. Forekomsten af hypokalcæmi kan minimeres ved at følge den anbefalede dosering, tage højde for monitoreringsdata og udspørge patienterne om alle symptomer på hypokalcæmi (se pkt. 4.2 og 4.8).

Samtidig brug af hjerteglykosider

Hyperkalcæmi kan, uanset oprindelsesårsag, prædisponere for digitalistoksicitet. Hos patienter, der samtidigt tager hjerteglykosider (f.eks. digoxin eller digitoxin), skal serumcalcium og hjerteglykosid-niveauet monitoreres, og patienterne skal overvåges for symptomer på digitalis-forgiftning (se pkt. 4.5).

Svær nyre- eller leversygdom

Natpar skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion, da sådanne patienter ikke er blevet evalueret i kliniske studier.

Unge patienter

Natpar skal anvendes med forsigtighed hos unge patienter med åbne epifyseskiver, da disse patienter kan have øget risiko for osteosarkom (se pkt. 4.3).

Ældre patienter

De kliniske studier med Natpar inkluderede ikke tilstrækkeligt mange forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at klarlægge, om responsen hos ældre er anderledes end hos yngre personer.

Takyfylaksi

Natpars calcium-øgende virkning kan hos nogle patienter mindskes over tid. For at holde øje med, om dette sker, bør responsen på Natpar-administration i form af serumcalcium-niveauet monitoreres regelmæssigt, og takyfylaksi bør i givet fald overvejes.

Hvis serumniveauet af 25-OH-D-vitamin er lavt, kan et passende tilskud reetablere serum-calcium-responsen på Natpar (se pkt. 4.2).

Urolithiasis

Natpar er ikke undersøgt hos patienter med urolithiasis. Natpar bør anvendes med forsigtighed til patienter med aktiv eller nylig urolithiasis på grund af risikoen for forværring af denne tilstand.

Overfølsomhed

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der tager Natpar. Overfølsomhedsreaktioner kan omfatte anafylaksi, dyspnø, angioødem, urticaria, udslæt osv. Hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige overfølsomhedsreaktioner, skal behandling med Natpar seponeres, og overfølsomhedsreaktionerne skal behandles i henhold til standardpleje. Patienterne skal monitoreres, indtil tegn og symptomer forsvinder (se pkt. 4.3 og 4.8). Det er påkrævet at monitorere for hypokalcæmi, hvis Natpar seponeres (se pkt. 4.2).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hjerteglykosiders inotrope effekt påvirkes af serumcalcium-niveauet. Samtidig brug af Natpar og hjerteglykosider (f.eks. digoxin eller digitoxin) kan prædisponere for digitalistoksicitet, hvis patienten udvikler hyperkalcæmi. Der er ikke gennemført interaktionsstudier med hjerteglykosider og Natpar (se pkt. 4.4).

Patientens serumcalcium skal monitoreres ved behandling med ethvert lægemiddel, der påvirker serumcalcium (f.eks. lithium, thiazider).

Samtidig administration af alendronsyre og Natpar kan medføre nedsat calciumbesparende effekt, hvilket kan interferere med normaliseringen af serumcalcium. Samtidig brug af Natpar og bisfosfonater anbefales ikke.

Natpar er et protein, der ikke metaboliseres af – og ikke hæmmer – hepatiske mikrosomale lægemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. CYP-isoenzymer). Natpar er ikke proteinbundet og har et lille fordelingsvolumen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende indvirkningen af Natpar på human fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke nogen indvirkning på fertilitet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Natpar til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

En risiko for den gravide kvinde eller fosteret kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om behandling med Natpar skal påbegyndes eller seponeres under graviditet, idet der tages højde for de kendte risici ved behandlingen i forhold til fordelene for kvinden.

Amning

Det er ukendt, om Natpar udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakologiske data fra dyrestudier viser, at Natpar udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Natpar skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Natpar påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da neurologiske symptomer kan være et tegn på ukontrolleret hypoparathyroidisme, skal patienter med forstyrrelser i kognition eller opmærksomhed informeres om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne har fortaget sig.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger hos patienter i behandling med Natpar er hyperkalcæmi og hypokalcæmi og de dermed forbundne kliniske manifestationer, herunder hovedpine, diarré, opkastning, paræstesi, hypæstesi og hyperkalciuri. I de kliniske studier blev disse bivirkninger, der generelt var lette til moderate og forbigående, håndteret ved dosisjustering af Natpar, calcium og/eller aktivt D-vitamin (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne hos Natpar-behandlede patienter i det placebokontrollerede studie og efter markedsføring er opstillet nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Alle bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er i *kursiv*.

Systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger ($\geq 1/10$)	Almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet			<i>Overfølsomhedsreaktioner (dyspnø, angioødem, urticaria, udslæt)</i>
Metabolisme og ernæring	hyperkalcæmi, hypokalcæmi	hypomagnesiæmi [†] , tetani [†]	

Psykiske forstyrrelser		angst [†] , insomni*	
Nervesystemet	hovedpine* [†] , hypæstesi [†] , paræstesi [†]	døsighed*	
Hjerte		palpitationer* [†]	
Vaskulære sygdomme		hypertension*	
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste [†]	
Mave-tarm-kanalen	diarré* [†] , kvalme*, opkastning*	øvre abdominalsmerter*	
Knogler, led, muskler og bindevæv	artragi*, muskelspasmer [†]	muskelsammentrækninger [†] , muskuloskeletale smerter [†] , myalgi [†] , nakkesmerter [†] , ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje		hyperkalciuri*, pollakisuri [†]	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		asteni*, brystsmerter [†] , træthed, smerter på injektionsstedet, tørst*	
Undersøgelser		positiv test for anti-parathyroideahormon (PTH)-antistoffer, nedsat 25-hydroxykolekal ciferol i blodet [†] , nedsat D-vitamin	

* Symptomer, der muligvis er forbundet med hyperkalcæmi, som sås i de kliniske studier.

† Symptomer, der muligvis er forbundet med hypokalcæmi, som sås i de kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyperkalcæmi og hypokalcæmi var almindeligt forekommende bivirkninger under dosistitreringen. Risikoen for alvorlig hypokalcæmi var størst efter seponering af Natpar. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af hypokalcæmi, der førte til slagtilfælde (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

I det placebo-kontrollerede studie oplevede 9,5 % (8/84) af de Natpar-behandlede patienter og 15 % (6/40) i placebogruppen en reaktion på injektionsstedet, som i alle tilfælde var let eller moderat.

Immunogenicitet

Da peptidholdige lægemidler potentielt kan have immunogene egenskaber, kan administration af Natpar udløse dannelse af antistoffer. I det placebokontrollerede studie med voksne hypoparathyroidisme-patienter var incidensen af anti-parathyroideahormon (PTH)-antistoffer henholdsvis 8,8 % (3/34) og 5,9 % (1/17) efter subkutan administration af henholdsvis 50-100 mikrogram Natpar og placebo én gang dagligt i 24 uger.

På tværs af alle kliniske studier med hypoparathyroidisme-patienter var incidensraten for immunogenicitet 16/87 (18,4 %) efter behandling med Natpar i op til 7,4 år, og der sås ingen stigning i incidensen over tid. Disse 16 patienter havde lave titre af anti-PTH-antistoffer, og 12 af dem blev efterfølgende antistofnegative. Anti-PTH-antistofferne tilsyneladende forbigående karakter skyldes sandsynligvis den lave titer. To af disse patienter havde antistoffer med neutraliserende aktivitet; disse patienter opretholdt den kliniske respons uden evidens for immun-relaterede bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre hyperkalcæmi; symptomerne kan f.eks. være palpitationer, ekg-forandringer, hypotension, kvalme, opkastning, svimmelhed og hovedpine. Svær hyperkalcæmi kan være en livstruende tilstand, der kræver akut lægehjælp og omhyggelig overvågning (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calciumhomøostase, parathyroideahormoner og analoger, ATC-kode: H05AA03

Virkningsmekanisme

Endogent parathyroideahormon (PTH) udskilles af biskjoldbruskkirtlerne som et polypeptid bestående af 84 aminosyrer. PTH virker gennem parathyroideahormon-receptorer på celleoverflader i knogle-, nyre- og nervevæv. Parathyroideahormon-receptorer hører til familien af G-forbundne proteinreceptorer.

Parathyroideahormon har en række vigtige fysiologiske funktioner og spiller f.eks. en central rolle i moduleringen af serumcalcium og serumphosphat inden for nøje regulerede niveauer, reguleringen af nyrenes udskillelse af calcium og phosphat, aktiveringen af D-vitamin og opretholdelsen af en normal knogleomsætning.

Natpar fremstilles i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi og er identisk med 84-aminosyresekvensen i endogent humant parathyroideahormon.

Farmakodynamisk virkning

PTH (1-84) er den primære regulator af plasmacalcium-homøostasen. I nyrene øger PTH (1-84) den tubulære reabsorption af calcium og fremmer udskillelsen af phosphat.

PTH's overordnede virkning er at øge serumcalcium, reducere urinudskillelsen af calcium og nedsætte serumphosphat.

Natpar har den samme primære aminosyresekvens som endogent parathyroideahormon og kan forventes at have samme fysiologiske virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Natpars sikkerhed og kliniske virkning hos voksne hypoparathyroidisme-patienter er påvist i et randomiseret, placebo-kontrolleret studie og et åbent forlængelsesstudie. I disse studier blev Natpar selv-administreret med en daglig dosis på 25-100 mikrogram subkutant.

Studie 1 – REPLACE

Studiets formål var at opretholde serumcalcium ved administration af Natpar og samtidig opnå reduktion eller seponering af oralt calcium og aktivt D-vitamin. Studiet var et 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret multicenterstudie. I dette studie blev kroniske hypoparathyroidisme-patienter, der tog calcium og aktive former for D-vitamin (D-vitamin-metabolitter eller -analoger), randomiseret til enten Natpar (n = 84) eller placebo (n = 40). Gennemsnitsalderen var 47,3 år (19-74 år), og 79 % var kvinder. Patienterne havde haft hypoparathyroidisme i gennemsnitligt 13,6 år.

Ved randomiseringen blev aktive former for D-vitamin reduceret med 50 %, og patienterne blev udvalgt til at få enten Natpar 50 mikrogram dagligt eller placebo. Efter randomiseringen fulgte en 12-ugers fase med Natpar-titrering og en 12-ugers fase med Natpar-vedligeholdelsesdosis.

90 % af de randomiserede patienter gennemførte det 24 uger lange behandlingsforløb.

I effektanalysen blev forsøgspersoner, der opfyldte tre komponenter af det tredelte responskriterie, betragtet som respondere. En responder var defineret ved et sammensat primært effektmål bestående af mindst 50 % reduktion af dosen af aktivt D-vitamin i forhold til *baseline* OG mindst 50 % reduktion af dosen af oralt calcium i forhold til *baseline* OG en totalkoncentration af albumin-korrigeret serumcalcium, der blev opretholdt eller normaliseret sammenholdt med *baseline* ($\geq 1,875$ mmol/l) og ikke overskred laboratoriets øvre normalgrænse.

Ved behandlingens afslutning havde 46/84 (54,8 %) af Natpar-patienterne opfyldt det primære effektmål, mens dette kun var tilfældet for 1/40 (2,5 %) af placebo-patienterne ($p < 0,001$).

Blandt de patienter, der gennemførte studiet, var 34/79 (43 %) af Natpar-patienterne uafhængige af aktivt D-vitamin i uge 24 og fik højst 500 mg calciumcitrat, mens dette kun var tilfældet for 2/33 (6,1 %) af placebo-patienterne ($p < 0,001$).

69 % (58/84) af de patienter, der var randomiseret til Natpar, fik reduceret deres dosis af oralt calcium med ≥ 50 %, mens dette kun var tilfældet for 7,5 % (3/40) af de patienter, der var randomiseret til placebo. Den gennemsnitlige ændring i oralt calcium sammenholdt med *baseline* var -51,8% (SD 44,6) i Natpar-gruppen *versus* 6,5 % (SD 38,5) i placebo-gruppen ($p < 0,001$). Desuden fik 87 % (73/84) af Natpar-patienterne reduceret deres dosis af oralt aktivt D-vitamin med ≥ 50 % *versus* 45 % (18/40) af placebo-patienterne.

Studie 2 – RACE

Studie 2 er et åbent, længerevarende forlængelsesstudie af seks års varighed til evaluering af daglig subkutan administration af Natpar hos deltagere med hypoparathyroidisme, der tidligere har gennemført Natpar-studier.

I alt 49 deltagere blev inkluderet i studiet. Deltagerne fik doser på 25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram eller 100 mikrogram/dag i op til omkring 72 måneder (gennemsnitligt 2038 dage [$\sim 5,6$ år]). Minimumvarigheden af eksponering for Natpar var 41 dage, og maksimum var 2497 dage ($\sim 6,8$ år).

61,2 % (30/49) af deltagerne opfyldte det primære effektmål ved behandlingens afslutning, defineret som albumin-korrigeret total calciumkoncentration i serum, der var normaliseret eller vedligeholdt sammenlignet med baselineværdien og ikke oversteg den øvre normalgrænse; ≥ 50 % reduktion sammenlignet med baseline eller ≤ 500 mg af dagligt calciumtilskud; og ≥ 50 % reduktion sammenlignet med baseline eller $\leq 0,25$ μg af dagligt calcitrioltilskud.

Resultaterne viser de vedvarende fysiologiske virkninger af Natpar over 72 måneder, herunder opretholdelse af gennemsnitligt albumin-korrigeret serumcalcium ($n = 49$, 2,09 (SD 0,174) mmol/l ved baseline; $n = 38$, 2,08 (SD 0,167) mmol/l ved 72 måneder), et fald i serumphosphat ($n = 49$, 1,56 (SD 0,188) mmol/l ved baseline; $n = 36$, 1,26 (SD 0,198) mmol/l ved 72 måneder) og opretholdelse af normalt calcium-phosphat-produkt ($< 4,4$ mmol²/l²) for alle deltagere ($n = 49$ ved baseline, $n = 36$ ved 72 måneder).

De langsigtede virkninger omfattede et fald i den gennemsnitlige urinudskillelse af calcium til det normale interval ($n = 48$, 8,92 (SD 5,009) mmol/dag ved baseline, $n = 32$, 5,63 (SD 3,207) mmol/dag ved 72 måneder) og stabilisering af normale gennemsnitlige serumkreatininniveauer ($n = 49$, 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). Desuden blev normal knoglemineraltæthed opretholdt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Natpar i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hypoparathyroidisme (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst én gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Natpars farmakokinetik efter subkutan administration i låret hos patienter med hypoparathyroidisme svarede til den, der sås hos raske postmenopausale kvinder, som fik parathyroideahormon administreret i låret og abdomen.

Absorption

Natpar administreret subkutan havde en absolut biotilgængelighed på 53 %.

Fordeling

Efter intravenøs administration har Natpar et fordelingsvolumen ved *steady state* på 5,35 l.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier har vist, at clearance af Natpar primært sker via leveren og i mindre grad via nyrerne.

Elimination

I leveren spaltes parathyroideahormon af cathepsiner. I nyrerne elimineres parathyroideahormon og C-terminale fragmenter ved glomerulær filtration.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Parathyroideahormon (rDNA) er vurderet i et åbent farmakokinetisk/farmakodynamisk studie, hvor 7 patienter med hypoparathyroidisme fik en enkelt subkutan dosis på 50 og 100 mikrogram med en udvaskningsperiode på 7 dage mellem doserne.

Den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig T_{max}) af Natpar opnås inden for 5-30 minutter, og en efterfølgende ofte lavere maksimal plasmakoncentration opnås inden for 1-2 timer. Den tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) var henholdsvis 3,02 og 2,83 timer for doserne 50 og 100 mikrogram. Den maksimale gennemsnitlige stigning i serumcalcium, der sås efter 12 timer, var henholdsvis ca. 0,125 mmol/l og 0,175 mmol/l for doserne 50 og 100 mikrogram.

Virkning på mineralomsætningen

Behandling med Natpar øger serumcalcium hos hypoparathyroidisme-patienter, og denne stigning er dosisafhængig. Efter en enkelt injektion af parathyroideahormon (rDNA) opnås en gennemsnitlig maksimal serumkoncentration af total-calcium inden for 10-12 timer. Den kalcæmiske respons opretholdes i mere end 24 timer efter administration.

Udskillelse af calcium i urinen

Behandling med Natpar nedsætter urinudskillelsen af calcium med henholdsvis 13 og 23 % ved doser på 50 og 100 mikrogram, idet der ses nadir efter 3-6 timer. Urinudskillelsen af calcium vender tilbage til niveauet før administration i løbet af 16-24 timer.

Phosphat

Efter injektion af Natpar falder serumphosphat proportionalt med PTH(1-84)-niveauet i løbet af de første 4 timer; dette lavere niveau opretholdes i 24 timer efter injektionen.

Aktivt D-vitamin

Efter en enkelt dosis af Natpar stiger serum-1,25(OH)₂-vitamin D; maksimumniveauet nås efter ca. 12 timer og vender tilbage til et niveau tæt på *baseline* efter 24 timer. Der sås en større stigning i 1,25(OH)₂-vitamin D-niveauet i serum efter 50 mikrogram end efter 100 mikrogram, hvilket

sandsynligvis skyldes serumcalciums direkte hæmning af det renale enzym 25-hydroxy-vitamin D-1-hydroxylase.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der er gennemført et farmakokinetisk studie med en gruppe forsøgspersoner uden hypoparathyroidisme (6 mænd og 6 kvinder med moderat nedsat leverfunktion (7-9 på Child-Pugh-skalaen [grad B])), der blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 12 forsøgspersoner med normal leverfunktion. Efter en enkelt subkutan injektion af 100 mikrogram var gennemsnitlig C_{max} og *baseline*-korrigeret C_{max} 18-20 % højere hos personer med moderat nedsat leverfunktion end hos personer med normal leverfunktion. Der var ingen åbenlyse forskelle mellem de 2 grupper, hvad angår totalconcentration/tid-profilerne for serumcalcium. Det anbefales ikke at justere Natpar-dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken efter subkutan injektion af en enkelt dosis Natpar på 100 mikrogram blev vurderet hos 16 forsøgspersoner med normal nyrefunktion (kreatininclearance (CL_{cr}) > 80 ml/min) og 16 forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige maksimale koncentration (C_{max}) af PTH efter 100 mikrogram parathyroideahormon (rdNA) var ca. 23 % højere hos forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 30-80 ml/min) end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Eksponeringen for PTH i henhold til AUC_{0-last} og *baseline*-korrigeret AUC_{0-last} var henholdsvis ca. 3,9 % og 2,5 % højere end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Ud fra disse resultater er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 30-80 ml/min). Der er ikke gennemført studier med patienter i dialyse. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for pædiatriske patienter.

Ældre

Kliniske studier med Natpar omfatter ikke tilstrækkeligt mange forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at klarlægge, om responsen hos ældre er anderledes end hos yngre personer.

Køn

I REPLACE-studiet sås ingen klinisk relevante kønsrelaterede forskelle.

Vægt

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ud fra vægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, mutagenicitet, fertilitets- og reproduktionstoksicitet og lokal tolerance.

Rotter, der blev behandlet med daglige injektioner af Natpar i 2 år, udviste dosisafhængig, unormalt stor knogledannelse og øget forekomst af knogletumorer, herunder osteosarkom, højst sandsynligt som følge af en ikke-genotoksisk mekanisme. Da rotter og mennesker har forskellig knoglefysiologi, er den kliniske relevans af disse fund ikke kendt. Der er ikke set osteosarkomer i kliniske studier.

Natpar havde ingen negativ indvirkning på fertiliteten eller den tidlige fosterudvikling hos rotter, den embryo-føtale udvikling hos rotter og kaniner eller den prænatale/postnatale udvikling hos rotter. En meget lille mængde Natpar udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Hos aber, der fik daglige subkutane doser i 6 måneder, sås en øget forekomst af renal tubulær mineralisering ved eksponeringer på 2,7 gange den kliniske eksponering ved den højeste dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Natriumchlorid

Mannitol

Citronsyremonohydrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Solvens

Metacresol

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Rekonstitueret injektionsvæske

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk i-brug-stabilitet påvist i op til 14 dage ved opbevaring i køleskab (2 °C-8 °C) og i op til 3 dage, når injektionsvæsken opbevares uden for køleskab ved temperaturer, der ikke overstiger 25 °C, i løbet af anvendelsesperioden på 14 dage.

Hold pennen med en cylinderampul med rekonstitueret injektionsvæske tæt tillukket for at beskytte mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i ampulbeholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Glasampullen i ampulbeholderen har to kamre og er af type I-glas og forsynet med 2 gummipropper (brombutylgummi) samt en aluminiumshætte med gummiforsegling (brombutylgummi).

Natpar 25 mikrogram

Hver cylinderampul i en lilla ampulbeholder indeholder 350 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) som pulver i det ene kammer og 1.000 mikroliter solvens i det andet kammer (svarende til 14 doser).

Natpar 50 mikrogram

Hver cylinderampul i en rød ampulbeholder indeholder 700 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) som pulver i det ene kammer og 1.000 mikroliter solvens i det andet kammer (svarende til 14 doser).

Natpar 75 mikrogram

Hver cylinderampul i en grå ampulbeholder indeholder 1.050 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) som pulver i det ene kammer og 1.000 mikroliter solvens i det andet kammer (svarende til 14 doser).

Natpar 100 mikrogram

Hver cylinderampul i en blå ampulbeholder indeholder 1.400 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) som pulver i det ene kammer og 1.000 mikroliter solvens i det andet kammer (svarende til 14 doser).

Pakningsstørrelse: Æske med 2 cylinderampuller.

Farverne på æsken/ampulbeholderen anvendes til at angive de forskellige styrker:

25 mikrogram – lilla

50 mikrogram – rød

75 mikrogram – grå

100 mikrogram – blå

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Parathyroideahormon (rDNA) injiceres ved hjælp af en genanvendelig pen med en cylinderampul. Hver pen må kun bruges af én patient. Ved hver injektion skal der bruges en ny, steril nål. Brug 31G x 8 mm nåle. Efter rekonstitution skal injektionsvæsken være farveløs og fri for partikler. Parathyroideahormon (rDNA) må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede injektionsvæske er uklar, farvet eller indeholder synlige partikler.

MÅ IKKE RYSTES under eller efter rekonstitutionen, da det kan denaturere det aktive stof.

Læs brugervejledningen i indlægssedlen inden brug af den genanvendelige pen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 2017

Dato for seneste fornyelse: 22. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at indsamle langtidsdata om klinisk effekt og sikkerhed skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne fra et studie baseret på data fra et register over patienter med hypoparathyroidisme, som behandles med Natpar. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsamle data om hårde kliniske effektmål (knogler, bløddelsforkalkning og nyrefunktion) samt data om hyperkalciuri og livskvalitet. Den endelige kliniske studierapport skal indsendes senest:	PSUR'erne fra indehaveren af markeds-førings-tilladelsen skal inkludere regelmæssige rapporter om udviklingen baseret på patient-registeret. 31. december 2035.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte Natpars effekt og sikkerhed ved behandling af patienter med kronisk hypoparathyroidisme, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med standardbehandling alene, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre et randomiseret, kontrolleret studie, der sammenligner Natpar med standardbehandling og med alternative doseringer i henhold til en aftalt protokol. Den kliniske studierapport skal indsendes senest:	30. juni 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Natpar 25 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 50 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 75 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 100 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Parathyroideahormon (rDNA)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis indeholder 25 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter-opløsning efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 350 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

Hver dosis indeholder 50 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter-opløsning efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 700 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

Hver dosis indeholder 75 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter-opløsning efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 1.050 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

Hver dosis indeholder 100 mikrogram parathyroideahormon (rDNA) i 71,4 mikroliter-opløsning efter rekonstitution.

Hver cylinderampul indeholder 1.400 mikrogram parathyroideahormon (rDNA).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, mannitol, citronsyremonohydrat, metacresol, natriumhydroxid (til pH-justering), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2 cylinderampuller i hver sin ampulbeholder

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

Skal bruges sammen med blanderedskab, Natpar-penne, pen-kanyler

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Bortskaf rekonstituerede cylinderampuller efter 14 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i ampulbeholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL AMPULBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Natpar 25 mikrogram/dosis pulver til injektionsvæske, opløsning
Natpar 50 mikrogram/dosis pulver til injektionsvæske, opløsning
Natpar 75 mikrogram/dosis pulver til injektionsvæske, opløsning
Natpar 100 mikrogram/dosis pulver til injektionsvæske, opløsning
Parathyroideahormon (rDNA)
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

PÅMINDELSESTEKST (inkluderet i pakningen)

Fastgør kanylen før blanding
Se brugervejledningen

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Natpar 25 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 50 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 75 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Natpar 100 mikrogram/dosis pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
parathyroideahormon

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Natpar
3. Sådan skal du tage Natpar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Natpar?

Natpar bruges som erstatning for et hormon hos voksne med nedsat funktion af biskjoldbruskkirtlerne, såkaldt hypoparathyroidisme.

Hypoparathyroidisme er en sygdom, der skyldes lave niveauer af parathyroideahormon, som produceres af biskjoldbruskkirtlerne i halsen. Dette hormon regulerer mængden af kalcium og fosfat i blodet og urinen.

Hvis niveauet af parathyroideahormon i din krop er for lavt, kan kalciumniveauet i dit blod blive for lavt. Et lavt kalciumniveau kan give problemer mange forskellige steder i kroppen, herunder knoglerne, hjertet, huden, musklerne, nyrerne, hjernen og nervesystemet. I punkt 4 er der en liste over symptomer på for lavt kalciumniveau.

Natpar er en syntetisk form for parathyroideahormon, som medvirker til at holde koncentrationen af kalcium og fosfat i blodet og urinen på et normalt niveau.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Natpar

Tag ikke Natpar:

- hvis du er allergisk over for parathyroideahormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Natpar (angivet i punkt 6)
- hvis du skal gennemgå eller tidligere har gennemgået strålebehandling af skelettet
- hvis du har knoglekræft eller andre kræftformer, der har spredt sig til dine knogler
- hvis du har øget risiko for at udvikle en type knoglekræft, der kaldes osteosarkom (f.eks. hvis du har Pagets knoglesygdom eller en anden knoglesygdom)
- hvis en blodprøve viser, at du har uforklarlige stigninger i knogle-specifik basisk fosfatase
- hvis du har pseudohypoparathyroidisme, en sjælden tilstand, hvor kroppen ikke reagerer tilstrækkeligt på det parathyroideahormon, der produceres i kroppen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Natpar.

Hvis du behandles med Natpar, kan du få bivirkninger, der er forbundet med et lavt eller højt indhold af kalcium i blodet (se punkt 4 for at læse mere om disse bivirkninger).

Disse bivirkninger kan typisk optræde:

- i starten af Natpar-behandlingen
- hvis din Natpar-dosis bliver ændret
- hvis du glemmer en af dine daglige injektioner
- hvis du holder op med at tage Natpar i et stykke tid eller helt holder op med at tage det.

Du vil eventuelt få medicin til at behandle eller forebygge disse bivirkninger, ligesom du eventuelt kan blive bedt om at holde op med at tage noget af din nuværende medicin. Der kan f.eks. være tale om kalcium eller D-vitamin.

Hvis symptomerne er alvorlige, kan din læge give dig yderligere behandling.

Lægen vil tjekke dit kalciumniveau. Måske skal din Natpar-dosis ændres, eller du skal holde en kortere pause med injektionerne.

Blodprøver og urinprøver

Lægen vil kontrollere, hvordan du reagerer på behandlingen:

- i de første 7 dage efter, behandlingen er startet, og
- hvis din dosis ændres.

I den forbindelse vil du få taget blodprøver og urinprøver for at få målt mængden af kalcium i blodet og urinen. Lægen vil eventuelt fortælle dig, at du skal ændre den mængde kalcium eller D-vitamin, du tager (i alle former, også kalcium i fødevarer).

Tal med lægen eller apotekspersonalet før du bruger Natpar, hvis du lider af nyresten.

Børn og unge

Natpar bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Natpar

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder f.eks.

- digoxin, også kendt som digitalis, en type hjertemedicin
- medicin til behandling af knogleskørhed, såkaldte bisfosfonater, f.eks. alendronsyre

- medicin, der kan påvirke kalciumniveauet i blodet, såsom lithium eller visse lægemidler, der bruges til at øge mængden af urin (diuretika).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Der er kun begrænset information om sikkerheden ved Natpar hos gravide kvinder.

Det er vist, at Natpar udskilles i mælken hos rotter, men det vides ikke, om det udskilles i mælken hos mennesker.

Din læge vil vurdere, om du skal påbegynde Natpar-behandlingen. Din læge vil også beslutte, om du skal fortsætte med at tage dette lægemiddel, hvis du bliver gravid eller begynder at amme, mens du er i behandling.

Det vides ikke, om Natpar påvirker frugtbarheden.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Natpar påvirker ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Hypoparathyroidisme kan dog i sig selv påvirke din evne til at koncentrere dig. Hvis din evne til at koncentrere dig er nedsat, må du ikke køre motorkøretøj eller betjene maskiner, før din koncentrationsevne er normal igen.

Natpar indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Natpar

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Lægen eller apotekspersonalet vil vise dig, hvordan du bruger Natpar-pennen.

Natpar gives som subkutan injektion (under huden) hver dag. Du skal bruge en pen til at injicere lægemidlet.

Den genanvendelige pen med Natpar omtales som Natpar-pen eller blot pen i denne indlægsseddel.

Dosis

Den anbefalede startdosis af Natpar er 50 mikrogram pr. dag.

- Lægen kan dog give dig 25 mikrogram pr. dag som startdosis alt efter resultatet af din blodprøve.
- Lægen kan justere din dosis efter 2-4 uger.

Det er forskelligt fra person til person, hvor stor dosis skal være. Den daglige dosis kan variere fra 25 til 100 mikrogram Natpar.

Lægen kan vurdere, at du også skal tage andre midler som f.eks. kalciumtilskud eller D-vitamin, mens du tager Natpar. Lægen vil fortælle dig, hvor meget du skal tage hver dag.

Sådan skal du bruge pennen

Læs **punkt 7, "Brugervejledning"**, i denne indlægsseddel, inden du bruger pennen.

Brug ikke pennen, hvis injektionsvæsken er uklar eller indeholder synlige partikler.

Medicinen skal blandes, før du bruger pennen første gang.

Når du har blandet medicinen, er Natpar-pennen klar til brug, og medicinen kan injiceres under huden på dit lår. Injicér i det andet lår næste dag (fortsæt med at skifte lår hver dag).

Det anbefales kraftigt, at du noterer præparatets navn og batchnummer, hver gang du tager en dosis Natpar, for at få en fortegnelse over de anvendte batches.

Så længe skal du tage Natpar

Du skal blive ved med at tage Natpar i så lang tid, som lægen har ordineret det.

Hvis du har taget for meget Natpar

Hvis du ved en fejl kommer til at injicere mere end én dosis Natpar samme dag, skal du omgående kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Natpar

Hvis du glemmer at tage Natpar (eller ikke kan injicere det på det sædvanlige tidspunkt), skal du tage injektionen, så snart du kan, men du må ikke injicere mere end én dosis på samme dag.

Tag den næste Natpar-dosis på det sædvanlige tidspunkt næste dag. Du skal måske tage yderligere kalciumtilskud, hvis du har tegn på nedsat kalciumniveau i blodet (se punkt 4 for symptomer).

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Natpar

Tal med lægen, hvis du ønsker at stoppe behandlingen med Natpar.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Følgende muligvis alvorlige bivirkninger kan opstå under behandling med Natpar:

- Meget almindelig bivirkning: forhøjet kalciumniveau i blodet, som typisk kan opstå, når du starter på behandlingen med Natpar.
- Meget almindelig bivirkning: nedsat kalciumniveau i blodet, som typisk kan opstå, hvis du pludseligt stopper behandlingen med Natpar.

Symptomer relateret til forhøjet eller nedsat kalciumniveau er anført i listen nedenfor. Fortæl det med det samme til din læge, hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hovedpine*, †
- prikkende fornemmelse og følelsesløshed i huden†
- diarré*, †
- kvalme og opkastning*

- ledsmerter*
- ufrivillige muskelsammentrækninger†

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nervøsitet eller angst†
- søvnproblemer (være søvnløs i løbet af dagen eller have besvær med at falde i søvn om aftenen)*
- hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)*, †
- højt blodtryk*
- hoste†
- mavesmerter*
- muskelsammentrækninger eller kramper†
- muskelsmerter†
- nakkesmerter†
- smerter i arme eller ben
- øget mængde kalcium i urinen*
- hyppig vandladning†
- træthed og mangel på energi*
- brystmerter
- rødme og ømhed på injektionsstedet
- tørst*
- antistoffer (der produceres af dit immunsystem) mod Natpar
- nedsat indhold af D-vitamin og magnesium i blodprøver†

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed) som f.eks. hævelse af ansigtet, læber, mund eller tunge, åndenød, kløe, udslæt, nældefeber
- krampeanfald pga. et nedsat kalciumniveau i dit blod†

* Disse bivirkninger kan skyldes høje kalciumniveauer i blodet.

† Disse bivirkninger kan skyldes lave kalciumniveauer i blodet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på cylinderampullen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før medicinen blandes

- Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar cylinderampullen i ampulbeholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter opblanding

- Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

- Må ikke nedfryses.
- Hold pennen med en cylinderampul med blandet injektionsvæske tæt tillukket for at beskytte mod lys.
- Medicinen må højst bruges i 14 dage, efter at den er blevet blandet.
- Medicinen må ikke anvendes, hvis den ikke har været opbevaret korrekt.
- Før du sætter en ny nål på Natpar-pennen, skal du sikre dig, at injektionsvæsken er klar og farveløs. Det er normalt at se små bobler. Brug ikke pennen, hvis injektionsvæsken er uklarer, farvet eller indeholder synlige partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Natpar indeholder:

Aktivt stof: parathyroideahormon (rDNA).

Natpar fås i cylinderampuller med 4 forskellige styrker (hver cylinderampul indeholder 14 doser):

Natpar 25 mikrogram

Hver dosis indeholder 25 mikrogram parathyroideahormon i 71,4 mikroliter- injektionsvæske efter rekonstitution.

Natpar 50 mikrogram

Hver dosis indeholder 50 mikrogram parathyroideahormon i 71,4 mikroliter- injektionsvæske efter rekonstitution.

Natpar 75 mikrogram

Hver dosis indeholder 75 mikrogram parathyroideahormon i 71,4 mikroliter- injektionsvæske efter rekonstitution.

Natpar 100 mikrogram

Hver dosis indeholder 100 mikrogram parathyroideahormon i 71,4 mikroliter- injektionsvæske efter rekonstitution.

Øvrige indholdsstoffer i cylinderampullen (for alle styrker):

i pulveret:

- Natriumchlorid
- Mannitol
- Citronsyremonohydrat
- Natriumhydroxid (til pH-justering)

i opløsningsvæsken:

- Metacresol
- Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Hver cylinderampul med Natpar indeholder lægemidlet som et pulver sammen med en opløsningsvæske; dette blandes til en injektionsvæske, opløsning. Cylinderampullen er lavet af glas og har en gummiforsegling i toppen. Cylinderampullen ligger i en plasticbeholder.

Natpar fås i en pakning med 2 cylinderampuller i hver sin ampulbeholder.

Pakningens/cylinderampullens farve viser Natpar-styrken:

Natpar 25 mikrogram/dosis
Lilla cylinderampul.

Natpar 50 mikrogram/dosis
Rød cylinderampul.

Natpar 75 mikrogram/dosis
Grå cylinderampul.

Natpar 100 mikrogram/dosis
Blå cylinderampul.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

7. Brugervejledning

Her kan du se, hvordan du skal klargøre, injicere og opbevare Natpar-pennen.

Brugervejledningen er inddelt i 5 trin

Oplysninger om delene i Natpar-pennen og om lægemidlet
Klargøring og blanding af Natpar
Klargøring af Natpar-pennen
Injektion af den daglige dosis
Sådan opbevarer du Natpar

Hvis du får brug for hjælp, kan du til enhver tid kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Du kan også kontakte Takeda på medinfoEMEA@takeda.com.

Det skal du vide, før du tager Natpar-pennen i brug

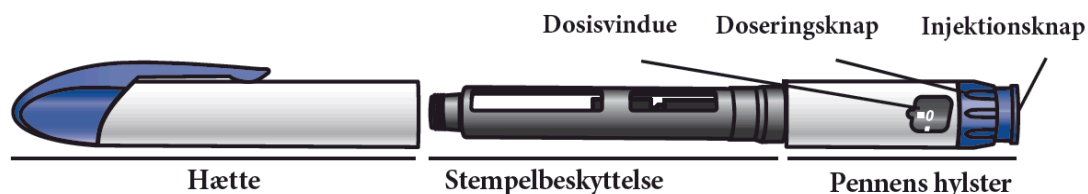
- Du må IKKE bruge Natpar-pennen, før din læge eller sygeplejerske har vist dig, hvordan du skal gøre.
- Læs denne brugervejledning, hver gang du skal blande lægemidlet, klargøre pennen eller injicere en dosis, så du ikke glemmer et af trinene.
- Du skal sætte en ny nål på pennen hver gang.
- Du skal klargøre en ny cylinderampul én gang hver 14. dag.
- Brug IKKE lægemidlet, hvis injektionsvæsken er uklar, farvet eller indeholder synlige partikler.
- Cylinderampullen skal altid opbevares i køleskab (ved 2 °C-8 °C).
- Du må IKKE nedfryse cylinderampullen.
- Du må IKKE bruge en cylinderampul, der har været frosset.
- Kassér cylinderampuller, der har været blandet i mere end 14 dage.
- Du må kun tage en dosis én gang om dagen.
- Rengør Natpar-pennen ved at tørre den af udenpå med en fugtig klud. Du MÅ IKKE komme pennen i vand eller vaske eller rengøre den med væsker af nogen art.
- Kassér altid den brugte Natpar-cylinderampul og de brugte nåle som anvist af lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.
- Natpar-pennen kan anvendes i op til 2 år.

Oplysninger om delene i Natpar-pennen og om lægemidlet

Oplysninger om delene i Natpar-pennen

Natpar-pennens dele

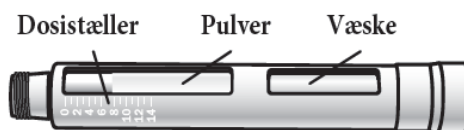
Bemærk: Stempelbeskyttelsen (tom cylinderampul) beskytter stemplet under transporten fra fabrikken. Kassér stempelbeskyttelsen, når du er klar til at bruge pennen.



Natpar-cylinderampullen

Natpar-cylinderampullen indeholder lægemidlet i form af pulver og væske, der skal blandes sammen. Du skal blande pulveret og væsken i cylinderampullen, inden du bruger pennen.

- Hver cylinderampul indeholder 14 doser.
- Dosistælleren angiver, hvor mange doser der er tilbage i cylinderampullen.



Andre nødvendige redskaber:

Bemærk: Spritservietter, injektionsnåle og en beholder til skarpe genstande. Dette følger ikke med pakningen.

Datoetiketten til cylinderampullen findes i brugervejledningen nedenfor.

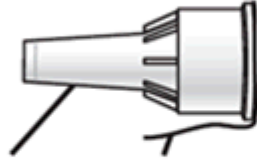


Datoetiket

Brug en spritserviet til at rengøre injektionsstedet



Engangsnål (skilt ad)



Ydre nålebeskyttelse

Papirflig



Indre nålebeskyttelse

Nål



(beholder til skarpe genstande)

Blanderedskab



Hjul

Stempel (udtrukket)

Klargøring og blanding af Natpar

Du skal blande Natpar, før du kan bruge lægemidlet. Når lægemidlet er blandet, kan det bruges til op til 14 injektioner (14 doser).

Hvis det er første gang, at du selv skal bruge Natpar, vil din læge eller sygeplejerske hjælpe dig med at blande indholdet af Natpar-cylinderampullen.

1. Når du skal gøre dig klar til at injicere en dosis, skal du tage en Natpar-cylinderampul ud af køleskabet.

Bemærk: Du skal opbevare cylinderampullen i køleskabet hele tiden, undtagen når du skal klargøre og injicere lægemidlet.



- Vask dine hænder, og tør dem.
- Find de nødvendige ting frem, herunder:
 - blanderedskabet
 - en ny Natpar-cylinderampul fra køleskabet
 - en ny engangsnål
 - en beholder til skarpe genstande
 - en blyant eller kuglepen til at notere den dato, du blander cylinderampullen
 - datoetiketten til cylinderampullen (findes i denne brugervejledning nedenfor)
 - Natpar-pennen til injektion af lægemidlet
 - denne brugervejledning

2. Angiv de relevante datoer på datoetiketten.

Datoetiket

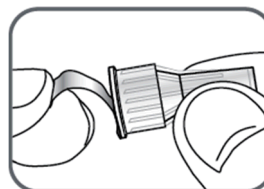
Anvisninger:

- Angiv dags dato i feltet efter "**Blandet den**".
- Angiv datoen 14 dage frem fra dags dato i feltet efter "**Kasseres den**" (samme ugedag 2 uger senere).
- Kassér cylinderampullen på den dato, der er angivet efter "**Kasseres den**", selvom der måske stadig er medicin tilbage i cylinderampullen. Du må **ikke** bruge cylinderampullen på den angivne "**Kasseres den**"-dato.
- En pen-nål **skal være** påsat for at kunne blande indholdet af en ny cylinderampul.

Cylinderampul 1	
Blandet den :	___/___/___
Kasseres den:	___/___/___ (samme ugedag to uger senere)

Cylinderampul 2	
Blandet den :	___/___/___
Kasseres den:	___/___/___ (samme ugedag to uger senere)

3. Fjern papirfligen fra den ydre nålebeskyttelse.



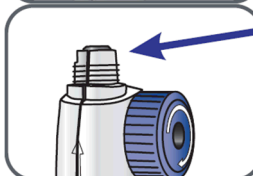
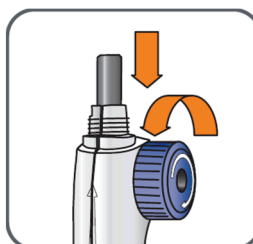
4. **Skru pen-kanylen fast på cylinderampullen med urets retning.**

- Sørg for, at pen-kanylen sidder lige og fast på cylinderampullen (den brede kant på nålebeskyttelsen skal røre ved cylinderampullens ”skulder”).
- Fjern **hverken** den ydre eller den indre nålebeskyttelse, før du er klar til at injicere medicinen.



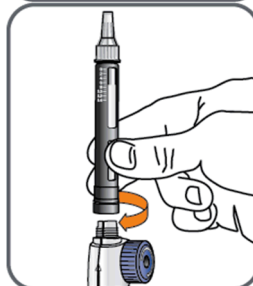
5. Drej hjulet på blanderedskabet mod urets retning for at sænke stemplet, hvis det ikke allerede er sænket.

- Sørg for, at stemplet i blanderedskabet ser sådan ud (helt tilbagetrukket).



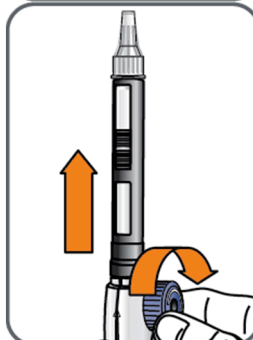
6. Skru Natpar-cylinderampullen på blanderedskabet med urets retning.

- Nålen skal sidde helt fast.

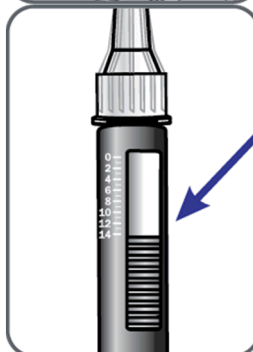


7. **Med den ydre nålebeskyttelse pegende opad** skal du dreje hjulet langsomt med urets retning, indtil propperne i cylinderampullen ikke længere bevæger sig, **og hjulet drejer frit.**

- Sørg for, at nålen peger opad.
- Du må **IKKE** holde blanderedskabet skævt.

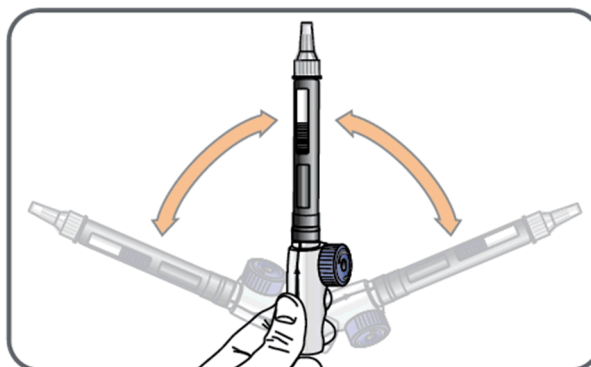


8. Sørg for, at propperne ser sådan ud, og at de bliver sammen.



9. Hold blanderedskabet med den påsatte cylinderampul med nålen pegende opad, og bevæg **forsigtigt** cylinderampullen fra side til side (fra en position i klokken 09.00 til kl. 15.00) ca. 10 gange for at **opløse pulveret** i cylinderampullen.

- **Ryst IKKE cylinderampullen.**
- Sørg for, at nålen peger opad.
- Sæt blanderedskabet ned med cylinderampullen påsat, og vent i 5 minutter på, at pulveret bliver fuldstændigt opløst.

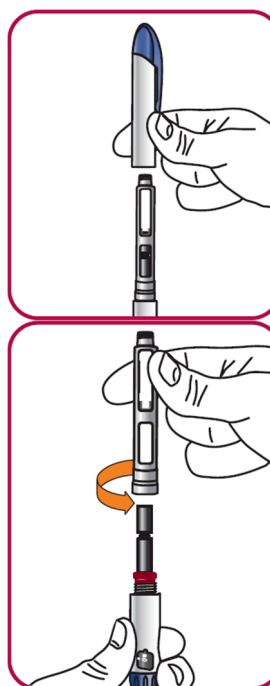


Tjek injektionsvæsken **før hver injektion**. Hvis injektionsvæsken er uklar, indeholder partikler eller ikke er farveløs efter 5 minutter, **må du ikke bruge medicinen. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken**. Det er normalt at se små bobler.

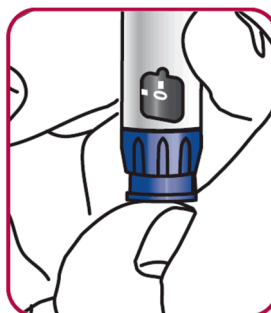
Sådan klargør du Natpar-pennen

Du skal klargøre Natpar-pennen **én gang** hver 14. dag.

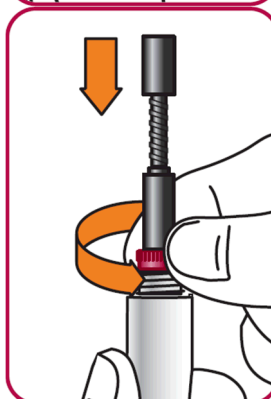
1. Tag fat om pennen, og fjern hættten. Gem hættten til senere.
2. Skru stempelbeskyttelsen eller den brugte cylinderampul af ved at dreje mod urets retning, og kassér den i en beholder til skarpe genstande.



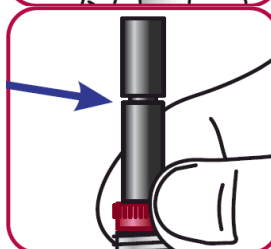
3. Tryk på injektionsknappen. Du skal kunne se et "0" ud for stregen i dosisvinduet. Hvis du ikke kan se et "0", skal du trykke på injektionsknappen, indtil tallet dukker op.



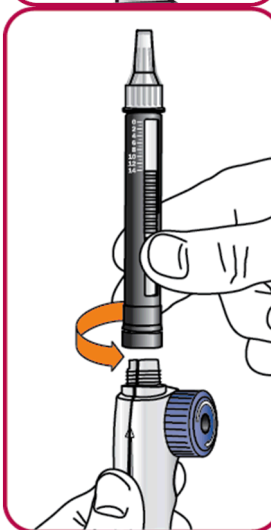
4. Sænk stemplet. Hvis stemplet er trukket ud, skal du dreje den mørkerøde ring mod urets retning for at sænke det. Du må ikke stramme ringen for meget.



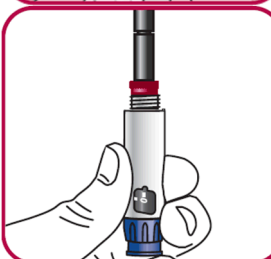
5. Tjek stemplet. Der skal være et lille mellemrum, hvis du har gjort det korrekt.



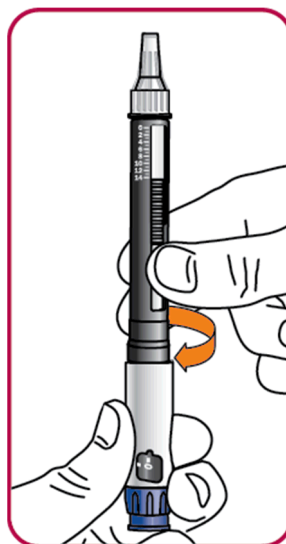
6. Skru cylinderampullen af blandereskabet mod urets retning, og stil blandereskabet til side.



7. Sæt cylinderampullen ind i pennen. Tag fat om pennens hylster med stemplet pegende opad.

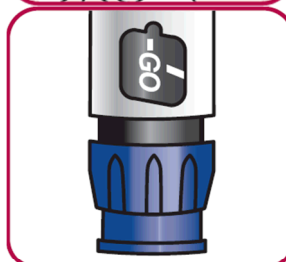


8. Med den ydre nålebeskyttelse pegende opad skal du skrue cylinderampullen på pennen med urets retning, indtil der ikke er luft mellem cylinderampullen og pennen.

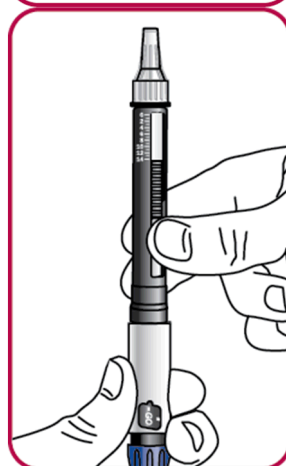


9. **Forberedelse af Natpar-pennen**

Drej doseringsknappen med urets retning, indtil "GO" ses ud for stregen i dosisvinduet.

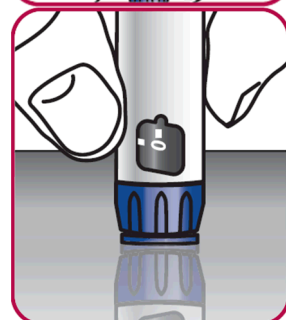


10. Hold om Natpar-pennen med nålen pegende opad.



11. Tryk injektionsknappen ned mod en flad overflade, f.eks. en bordplade, indtil "0" dukker op ud for stregen i dosisvinduet.

- Det er normalt, at der kommer 1 eller 2 dråber væske frem på nålespidsen under dette trin.
- Fjern ikke cylinderampullen med medicinen fra pennen, før "**Kasseres den**"-datoen er oprundet, eller cylinderampullen er tom.
- Du skal kun forberede pennen 1 gang for hver ny cylinderampul.



Injektion af den daglige dosis

BEMÆRK: Hvis du lige er blevet færdig med at blande medicinen og klargøre pennen, og du har sat nålen på, skal du gå direkte til "Før injektion af din daglige dosis" (trin 6 i dette afsnit), hvor der er vejledning i, hvordan du skal bruge Natpar-pennen til injektion.

Hvis du får brug for hjælp, kan du til enhver tid kontakte lægen eller sygeplejersken.

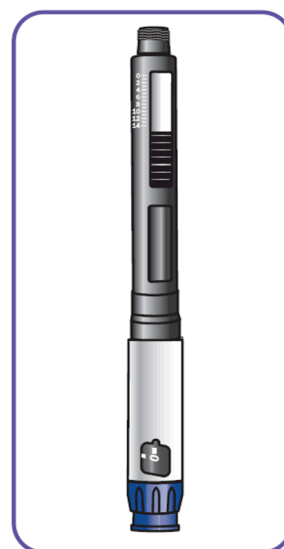
1. Vask dine hænder, og tør dem.
2. Find de nødvendige ting frem, herunder:

- Natpar-pennen fra køleskabet
- en ny engangsnål
- en beholder til skarpe genstande
- en spritserviet

Bemærk: Du skal opbevare pennen med den blandede cylinderampul i køleskab hele tiden, undtagen når du skal klargøre og injicere lægemidlet.

3. **Tjek cylinderampullen.**

Fjern hættten fra Natpar-pennen. Den blandede cylinderampul skal være indeni.



4. Før du påsætter en ny nål, skal du tjekke:

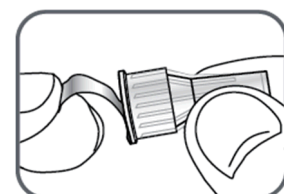
- om injektionsvæsken er klar, **farveløs** og uden synlige partikler. Det er normalt at se små bobler.
Du må kun bruge lægemidlet, hvis væsken er klar og farveløs, og du ikke kan se partikler i den. **Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.**

Du skal klargøre en ny Natpar-cylinderampul:

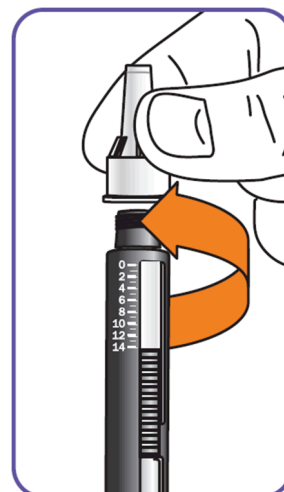
- hvis der ikke er flere doser tilbage i pennen (dosistælleren står på **0**) *eller*
- hvis "**kasseres den**"-datoen er nået (se datoetiketten).

5. Påsætning af en ny nål.

- Fjern papirfligen fra den ydre nålebeskyttelse.
- Hold Natpar-pennen helt lodret.
- Hold nålebeskyttelsen lige og skru den fast på cylinderampullen med urets retning (den brede kant på nålebeskyttelsen skal røre cylinderampullens "skulder").



- Lad den ydre nålebeskyttelse blive siddende på.



6. **Før injektion af din daglige dosis.**

- Du må IKKE bruge en cylinderampul, der har været frosset.
- Du skal kassere færdigblandede cylinderampuller, så snart "**kasseres den**"-datoen er nået (se datoetiketten).

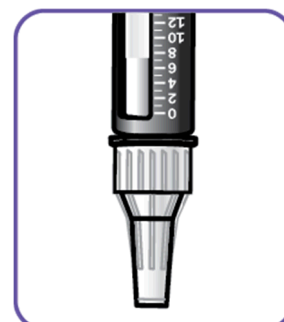
7. Rengør injektionsstedet på dit lår med en spritserviet. Skift lår hver dag.



Sørg for, at den ydre nålebeskyttelse peger nedad hele tiden under trin 8-17.

8. Hold om Natpar-pennen med **nålen pegende lige ned.**

- **Lad nålen pege nedad, indtil injektionen er helt gennemført.**



9. Hold pennen, så du kan se dosisvinduet.



10. Drej doseringsknappen, indtil "GO" ses ud for stregen i vinduet. Drej **ikke** doseringsknappen forbi "GO".
- **Hvis doseringsknappen er svær at dreje**, kan det være, at der ikke er nok væske tilbage. Tjek dosistælleren på cylinderampullen for at se, om der er nogen doser tilbage, eller tjek "kasseres den"-datoen på **datoetiketten** for at se, om der er gået mere end 14 dage.



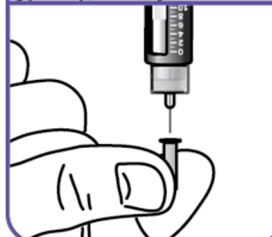
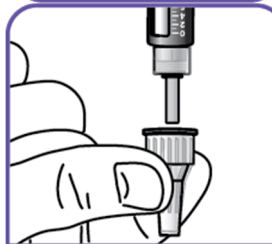
11. Bank forsigtigt på cylinderampullen 3-5 gange. På den måde flyttes eventuelle luftbobler væk fra nålen.



12. **Klargør nålen til injektion.**

Uden at skrue

- skal du trække den ydre nålebeskyttelse lige af og lægge den til side.
- Træk derefter den indre nålebeskyttelse af, og kassér den.

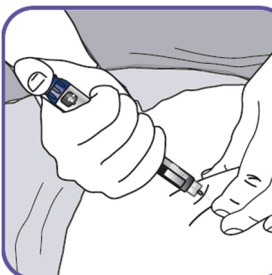


13. Hold pennen, så du kan se "GO" i dosisvinduet med nålen pegende nedad.



14. Læs trin 15, 16 og 17 omhyggeligt, **inden** du injicerer medicinen.

15. Stik nålen helt ind i dit lår (du kan eventuelt knibe en hudfold sammen, hvis lægen eller sygeplejersken har sagt det). Sørg for, at du kan se "GO" i vinduet.



16. Tryk på injektionsknappen, indtil "0" dukker op ud for stregen i dosisvinduet. Du skal kunne se og føle, at doseringsknappen drejer tilbage til "0". **Tæl langsomt til 10.**



Vigtigt i forbindelse med injektionen:

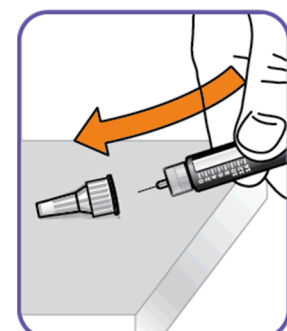
For at undgå underdosering skal du lade nålen blive siddende i huden i 10 sekunder, EFTER at du har trykket på injektionsknappen.



17. Træk nålen ud af låret i en lige bevægelse.
- Det er normalt, at der kommer 1 eller 2 dråber væske ud af nålespidsen under dette trin.
 - Hvis du tror, at du ikke har fået den fulde dosis, må du ikke tage en ny dosis. Kontakt lægen. Det kan være, at du skal tage calcium eller D-vitamin.

18. Sæt forsigtigt den ydre nålebeskyttelse tilbage på den blottede nål ved at "skovle" nålebeskyttelsen op med nålen.

- Sørg for, at nålen trykkes helt ind i hættten.



19. Skru den ydre nålebeskyttelse af (med nålen indeni) mod urets retning, mens du holder om cylinderampullen.

- Du må ikke dele din pen eller nåle med andre. Du kan smitte dem med en infektion eller blive smittet af dem.



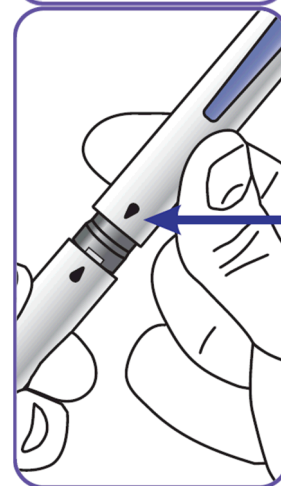
20. Kassér den brugte nål i en beholder til skarpe genstande.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvordan fulde beholdere til skarpe genstande bortskaffes korrekt.



21. Sæt hættten på pennen igen.

- Der skal være en cylinderampul sat i pennen, før du kan sætte pennens hætte på igen.
- Mærket på pennen skal være ud for mærket på hættten.
- Tryk hættten mod pennen, til du hører et klik.



22. Kom Natpar-pennen i køleskabet.

Sådan opbevarer du Natpar

Natpar-cylinderampuller og eventuelle penne med blandet lægemiddel skal altid opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

- Du må **IKKE** nedfryse cylinderampullen.
- Du må **IKKE** bruge en cylinderampul, der har været frosset.
- Kassér cylinderampuller, der har været blandet i mere end 14 dage.