

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natpar 25 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 50 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 75 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 100 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natpar 25 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 25 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA)* 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 350 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

Natpar 50 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 50 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 700 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

Natpar 75 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 75 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 1050 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

Natpar 100 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 100 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 1400 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

**E. coli* -bakteerissa yhdistelmä-DNA-tekniikkaa käyttämällä valmistettu lisäkilpirauhashormoni (rDNA), joka on samanlainen kuin ihmisen endogeenisen lisäkilpirauhashormonin 84 aminohapon ketju.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annos sisältää 0,32 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jauhe on valkoinen ja liuotin on kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Natpar on tarkoitettu liitännäishoitona sellaisille kroonista lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille, joiden sairaus ei ole riittävässä hallinnassa pelkästään tavanomaisella hoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

Lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin tai muun siihen pätevöityneen terveydenhuollon ammattilaisen on valvottava hoitoa.

Natpar-hoidon tavoitteena on saada kalsiumpitoisuus hallintaan ja vähentää oireita (ks. myös kohta 4.4). Kalsium-fosfaatti -aineenvaihdunnan parametrien optimoinnin on oltava nykyisten hypoparatyreoosin hoito-ohjeiden mukaista.

Ennen Natpar-hoidon aloittamista ja hoidon aikana:

- Varmista, että 25-OH D-vitamiinivarastot ovat riittävät.
- Varmista, että seerumin magnesiumpitoisuus on viiterajojen sisällä.

Annostus

Natpar-valmisteen aloitus

1. Aloita hoito 50 mikrogrammalla kerran vuorokaudessa ihonalaisena injektiona reiteen (vuorottele reittä päivittäin). Jos seerumin kalsiumpitoisuus ennen annosta on suurempi kuin 2,25 mmol/l, voidaan harkita 25 mikrogramman aloitusannosta.
2. Aktiivista D-vitamiinia käyttävillä potilailla vähennetään aktiivisen D-vitamiinin annosta 50 %:lla, jos seerumin kalsiumpitoisuus ennen annosta on yli 1,87 mmol/l.
3. Kalsiumlisää käyttävillä potilailla pidetään kalsiumlisän annos samana.
4. Mittaa annosta edeltävä seerumin kalsiumpitoisuus 2 – 5 vuorokauden kuluessa. Jos annosta edeltävä seerumin kalsiumpitoisuus on alle 1,87 mmol/l tai yli 2,55 mmol/l, toista mittaus seuraavana päivänä.
5. Sääda aktiivisen D-vitamiinin tai kalsiumlisän annos tai molemmat seerumin kalsiumpitoisuuden ja kliinisen arvion perusteella (eli hypokalsemian tai hyperkalsemian merkkien ja oireiden perusteella). Seerumin kalsiumpitoisuuteen perustuvia Natparin, aktiivisen D-vitamiini- ja kalsiumlisän ehdotettuja muutoksia on annettu alla:

Seerumin kalsiumpitoisuus ennen annosta	Muuta ensin	Muuta toiseksi	Muuta kolmanneksi
	Natpar	Aktiivisen D-vitamiinin muodot	Kalsiumlisä
Yli normaalin ylärajan (ULN) (2,55 mmol/l)*	Harkitse Natparin vähentämistä tai lopettamista ja arvioi uudelleen seerumin kalsiumpitoisuuden mittauksen avulla	Vähennä tai lopeta**	Vähennä
Suurempi kuin 2,25 mmol/l ja alle normaalin ylärajan (2,55 mmol/l)	Harkitse vähentämistä	Vähennä tai lopeta**	Ei muutosta tai vähennä, jos aktiivinen D-vitamiini on jo lopetettu ennen tätä titrausvaihetta

Pienempi tai yhtä suuri kuin 2,25 mmol/l ja yli 2 mmol/l	Ei muutosta	Ei muutosta	Ei muutosta
Pienempi kuin 2 mmol/l	Harkitse lisäämistä vähintään 2-4 viikon vakaan annoksen jälkeen	Lisää	Lisää
* Normaalin ylärajan arvo (ULN) saattaa vaihdella laboratorion mukaan **Lopeta potilailla, jotka saavat pienimmän mahdollisen annoksen			

6. Toista vaiheita 4 ja 5 kunnes annosta edeltävän seerumin kalsiumpitoisuuden tavoitearvot ovat vaihteluvälillä 2,0 – 2,25 mmol/l, aktiivinen D-vitamiini on lopetettu ja kalsiumlisä on riittävä päivittäisen tarpeen tyydyttämiseksi.

Natparin annostuksen säätäminen aloitusvaiheen jälkeen

Seerumin kalsiumpitoisuutta on tarkkailtava titrauksen aikana (ks. kohta 4.4).

Natparin annosta voidaan lisätä 25 mikrogrammaa kerrallaan noin 2 – 4 viikon välein enintään suurimpaan vuorokausiannokseen, joka on 100 mikrogrammaa. Vähentävä titraus pienimpään 25 mikrogramman annokseen voidaan suorittaa milloin tahansa.

On suositeltavaa mitata albuminikorjattu seerumin kalsiumpitoisuus 8 – 12 tunnin kuluttua Natparin antamisesta. Jos annoksen jälkeinen seerumin kalsiumpitoisuus on yli normaalin ylärajan (>ULN), vähennä ensin aktiivisia D-vitamiini- ja kalsiumlisiä ja seuraa tilanteen kehittymistä. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittaaminen ennen annosta ja jälkeen annoksen on toistettava ja on vahvistettava, että pitoisuus on hyväksyttävissä rajoissa ennen kuin titraamista Natparin suurempaan annokseen harkitaan. Jos annoksen jälkeinen seerumin kalsiumpitoisuus pysyy normaalin ylärajan yläpuolella (>ULN), suun kautta annettava kalsiumlisä on yhä vähennettävä tai sen anto on lopetettava (ks. myös säätämistä koskeva taulukko osassa *Natpar-valmisteen aloitus*).

Jos annoksen jälkeinen albuminikorjattu seerumin kalsiumpitoisuus millä Natparin annostasolla tahansa on yli normaalin ylärajan (>ULN) ja kaikki aktiivinen D-vitamiini sekä suun kautta otettava kalsiumlisä on lopetettu tai hyperkalsemiaan viittaavia oireita esiintyy, on Natpar-annosta vähennettävä (ks. kohta 4.4).

Väliin jäänyt annos

Mikäli annos on jäänyt väliin, Natpar on annettava niin pian kuin se on mahdollista, ja eksogeenista kalsiumia ja/tai aktiivista D-vitamiinia on käytettävä hypokalsemian oireisiin perustuen.

Hoidon keskeytys tai lopetus

Natparin äkillinen keskeytys tai lopetus voi aiheuttaa vaikean hypokalsemian. Väliaikaisen tai pysyvän Natpar-hoidon lopetuksen jälkeen on seurattava seerumin kalsiumpitoisuuksia ja säädettävä tarpeen mukaan eksogeenisen kalsiumin ja/tai aktiivisen D-vitamiinin määrää (ks. kohta 4.4).

Erityisväestö

Iäkkäät

Ks. kohta 5.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30 – 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (yhteensä 7 – 9 pistettä Child-Pugh -asteikolla). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Natparin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Natpar on sopiva potilaan itse annettavaksi. Lääkkeen määrääjän tai sairaanhoitajan on opetettava potilaille oikea pistotapa, erityisesti käytön alkuvaiheessa.

Jokainen annos on annettava ihonalaisena injektiona kerran vuorokaudessa vuorotellen kumpaankin reiteen.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa ja injektiokynän käytöstä.

Natparia ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

Natpar on vasta-aiheista potilaille:

- joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jotka saavat tai ovat aikaisemmin saaneet sädehoitoa luustoon
- joilla on luuston pahanlaatuisia kasvaimia tai etäpesäkkeitä luussa
- joilla on suurentunut lähtötason riski saada osteosarkooma kuten potilailla, joilla on Pagetin tauti luustossa tai perinnöllisiä sairauksia
- joilla on luuspesifisen alkalisen fosfataasin selittämätön suureneminen
- joilla on pseudohypoparatyreoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on selvästi kirjattava potilasasiakirjoihin.

Natpar-hoidon tavoitteena on saavuttaa annosta edeltävä seerumin kalsiumpitoisuus 2,0 – 2,25 mmol/l ja seerumin kalsiumpitoisuus <2,55 mmol/l, 8 – 12 tuntia annoksen jälkeen.

Potilaiden seuranta hoidon aikana

Seerumin kalsiumpitoisuuksia ennen annosta ja joissakin tapauksissa annoksen jälkeen on monitoroitava Natpar-hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Kliinisessä monikeskustutkimuksessa albuminikorjatut seerumin kalsiumpitoisuudet 6 – 10 tuntia annoksen jälkeen olivat keskimäärin 0,25 mmol/l suurempia kuin pitoisuudet ennen annosta, suurimman havaitun lisäyksen ollessa 0,7 mmol/l. Kalsiumin, D-vitamiinin tai Natpar-valmisteen annoksia saattaa olla tarpeen vähentää, jos havaitaan annoksen jälkeistä hyperkalsemiaa, vaikka ennen annosta vallinneet kalsiumpitoisuudet ovatkin hyväksyttäviä (ks. kohta 4.2).

Hyperkalsemia

Hyperkalsemiaa raportoitiin Natparin kliinisissä tutkimuksissa. Hyperkalsemiaa esiintyi yleisesti titrausjakson aikana, jolloin oraalisen kalsiumin ja aktiivisen D-vitamiinin sekä Natparin annoksia muutettiin. Hyperkalsemian esiintyminen voidaan minimoida noudattamalla suositeltua annostusta, seuraamalla tarkkailutietoja ja kysymällä potilailta mahdollisista hyperkalsemian oireista. Mikäli potilaalle kehittyy vaikea hyperkalsemia (seerumin kalsiumpitoisuus >3.0 mmol/l, tai normaalin ylärajan yläpuolella ja oireita), on harkittava nesteyttämistä ja Natpar-valmisteen, kalsiumin ja aktiivisen D-vitamiinin keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes seerumin kalsiumpitoisuus palautuu normaalille alueelle. Sitten harkitaan Natpar-valmisteen, kalsiumin ja aktiivisen D-vitamiinin jatkamista pienemmillä annoksilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Hypokalsemia

Natpar-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin hypokalsemiaa, joka on lisäkilpirauhasten vajaatoiminnan yleinen kliininen ilmenemismuoto. Useimmat kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet hypokalsemiatapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Markkinoille tulon jälkeen Natparia saaneilla potilailla on raportoitu symptomaattista hypokalsemiaa, mukaan lukien kohtauksiin johtaneita tapauksia. Vakavan hypokalsemian riski on suurin Natparin keskeytyksen, väliin jääneen annoksen tai äkillisen lopettamisen jälkeen, mutta hypokalsemia voi ilmetä milloin tahansa. Natparin väliaikaisen tai pysyvän lopetuksen yhteydessä on seurattava seerumin kalsiumpitoisuuksia ja lisättävä tarpeen mukaan eksogeenista kalsiumia ja/tai aktiivista D-vitamiinia. Hypokalsemian esiintyminen voidaan minimoida noudattamalla suositeltua annostusta, seuraamalla tarkkailutietoja ja kysymällä potilailta mahdollisista hypokalsemian oireista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sydänglykosidien samanaikainen käyttö

Mistä tahansa syystä aiheutunut hyperkalsemia saattaa altistaa digitalismyrkytykselle. Natparia samanaikaisesti sydänglykosidien (kuten digoksiini tai digitoksiini) kanssa käyttävien potilaiden seerumin kalsium- ja sydänglykosidipitoisuuksia sekä potilaiden merkkejä ja oireita on seurattava digitalismyrkytyksen varalta (ks. kohta 4.5).

Vaikea munuais- tai maksasairaus

Natparia on käytettävä varoen vaikeaa munuais- tai maksasairautta sairastaville potilaille, sillä heitä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Käyttö nuorilla aikuisilla

Natpar-valmistetta tulee käyttää varoen nuorilla aikuispotilailla, joiden epifyysit eivät ole luutuneet, sillä näillä potilailla saattaa olla osteosarkooman lisääntynyt riski (ks. kohta 4.3).

Käyttö iäkkäillä potilailla

Natpar-valmisteen kliiniset tutkimukset eivät sisältäneet riittävää määrää yli 65-vuotiaita koehenkilöitä, jotta olisi voitu määrittää oliko vaste näillä henkilöillä erilainen kuin nuoremmilla koehenkilöillä.

Takyfylaksia

Natparin kalsiumpitoisuutta suurentava vaikutus saattaa vähentyä ajan myötä joillakin potilailla. Natparin annon vaikutusta seerumin kalsiumpitoisuuteen on monitoroitava ajoittain vasteen toteamiseksi ja takyfylaksin diagnoosia on harkittava.

Jos seerumin 25-OH D-vitamiinipitoisuus on pieni, asianmukaiset lisät saattavat palauttaa Natparin vaikutuksen seerumin kalsiumpitoisuuteen (ks. kohta 4.2).

Virtsakivitauti

Natparia ei ole tutkittu virtsakivitautia sairastavilla potilailla. Natparin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka ovat hiljattain sairastaneet virtsakivitaudin tai joilla on aktiivinen virtsakivitauti, koska tauti saattaa pahentua.

Yliherkkyys

Markkinoille tulon jälkeen Natparia saaneilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa, hengenahdistusta, angioedeemaa, urtikariaa ja ihottumaa. Jos ilmenee merkkejä tai oireita vakavasta yliherkkyysreaktiosta, Natpar-hoito lopetetaan, yliherkkyysreaktiota hoidetaan hoitostandardin mukaisesti ja potilasta tarkkaillaan, kunnes merkit ja oireet poistuvat (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Potilasta tulee tarkkailla hypokalsemian varalta, jos Natpar-hoito lopetetaan (ks. kohta 4.2).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seerumin kalsiumpitoisuuksilla on vaikutusta sydänglykosidien inotrooppisiin vaikutuksiin. Natparin ja sydänglykosidien (esim. digoksiini tai digitoksiini) yhteiskäyttö saattaa altistaa potilaat digitalismyrkytykselle, jos heille kehittyy hyperkalsemia. Lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu sydänglykosideilla ja Natparilla (ks. kohta 4.4).

Kun käytetään lääkkeitä, jotka vaikuttavat seerumin kalsiumpitoisuuksiin (esim. litiumi, tiatsidit), potilaiden kalsiumpitoisuuksia on tarkkailtava.

Alendronihapon ja Natparin anto samanaikaisesti saattaa johtaa kalsiumia säästävän vaikutuksen vähenemiseen, mikä voi häiritä seerumin kalsiumpitoisuuden normalisointia. Natpar-valmisteen käyttöä samanaikaisesti bisfosfonaattien kanssa ei suositella.

Natpar on proteiini, joka ei metaboloitu maksan mikrosomaalisten lääkkeitä metaboloivien entsyymien (esim. sytokromi P450-isoentsyymit) kautta eikä estä niiden toimintaa. Natpar ei sitoudu proteiineihin ja sillä on pieni jakautumistilavuus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Natparin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Raskaana olevaan naiseen tai kehittyvään sikiöön kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä aloitetaanko vai lopetetaanko Natpar-hoito raskauden aikana ottaen huomioon hoidosta aiheutuvat tunnetut riskit ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Natpar ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet Natparin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Natpar-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja Natparin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Tiedot eläimistä eivät ole osoittaneet hedelmällisyyden heikkenemistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Natpar-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska neurologiset oireet saattavat olla merkki siitä, että hypoparatyreoosi ei ole hallinnassa, kognitio- tai tarkkaavaisuushäiriöistä kärsiviä potilaita on neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita siihen asti, kunnes oireet ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Natpar-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista olivat hyperkalsemia, hypokalsemia ja niihin liittyvät kliiniset esiintymät, mukaan lukien päänsärky, ripuli, oksentelu, parestesia, hypestesia ja hyperkalsiuria. Kliinisissä tutkimuksissa nämä reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia voimakkuudeltaan ja ohimeneviä, ja ne hoidettiin muuttamalla Natparin, kalsiumin ja/tai aktiivisen D-vitamiinin annoksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Natpar-valmisteella hoidetuilla potilailla lumekontrolloidussa tutkimuksessa ja markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset on luettelointi alla MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokituksen mukaan. Esiintyvyys on määritetty hyvin yleisenä ($\geq 1/10$), yleisenä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja tuntemattomana (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on merkitty *kursiivilla*.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä			<i>yliherkkyysoaktiot (hengenahdistus, angioedeema, urtikaria, ihottuma)</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyperkalsemia, hypokalsemia	hypomagnesemia [†] , tetania [†]	
Psykkiset häiriöt		ahdistuneisuus [†] , insomnia [*]	
Hermosto	päänsärky ^{*,†} , hypestesia [†] , parestesia [†]	uneliaisuus [*]	
Sydän		sydämentykytys ^{*,†}	
Verisuonisto		hypertensio [*]	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä [†]	
Ruoansulatuselimistö	ripuli ^{*,†} , pahoinvointi [*] , oksentelu [*]	ylävatsan kipu [*]	
Luusto, lihakset ja sidekudos	artralgia [*] , lihasspasmit [†]	lihasten nykiminen [†] , lihas- ja luustokipu [†] , myalgia [†] , niskakipu [†] , kipu raajoissa	
Munuaiset ja virtsatiet		hyperkalsiuria [*] , tiheävirtsaus [†]	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		astenia [*] , rintakipu [†] , uupumus, injektioaikan reaktiot, jano [*]	
Tutkimukset		lisäkilpirauhashormonin (PTH) vasta-ainepositiivisuus, vähentynyt veren 25-hydroksikolekalsiferoli [†] , vähentynyt D-vitamiini	

* Kliinisissä tutkimuksissa havaitut mahdollisesti hyperkalsemiaan liittyvät merkit ja oireet

† Kliinisissä tutkimuksissa havaitut mahdollisesti hypokalsemiaan liittyvät merkit ja oireet

Tiettyjen haittavaikutusten tarkempi kuvaus

Hyperkalsemiaa ja hypokalsemiaa esiintyi yleisesti annoksen titrausvaiheen aikana. Vakavan hypokalsemian riski oli suurin, kun Natpar-hoito lopetettiin. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hypokalsemiatapauksia, jotka ovat johtaneet kohtaukseen (ks. kohta 4.4).

Pistokohdan reaktiot

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 9,5 % (8/84) Natpar-valmisteella hoidetuista potilaista ja 15 % (6/40) lumelääkkeellä hoidetuista potilaista sai pistokohdan reaktion, joista kaikki olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Immunogeenisuus

Yhdenmukaisesti peptidejä sisältävien lääkevalmisteiden mahdollisten immunogeenisten ominaisuuksien kanssa Natparin anto saattaa laukaista vasta-aineiden kehittymisen. Lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa lisäkilpirauhashormonin (PTH) vasta-aineiden ilmaantuvuus oli 8,8 % (3/34) potilailla, jotka saivat ihonalaisesti 50 – 100 mikrogrammaa Natpar-valmistetta kerran vuorokaudessa 24 viikon ajan, ja 5,9 % (1/17) potilailla, jotka saivat lumelääkettä.

Lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli kaikissa kliinisissä tutkimuksissa korkeintaan 7,4 vuoden Natpar-hoidon jälkeen immunogeenisuuden ilmaantuvuus 16/87 (18,4 %) eikä se näyttänyt kasvavan ajan myötä. Näillä 16 potilaalla oli matala titteri PTH-vasta-aineille, ja näistä 12 potilasta muuttui myöhemmin negatiiviseksi vasta-aineiden suhteen. Lisäkilpirauhashormonin vasta-aineiden ilmeinen ohimenevä luonne johtuu todennäköisesti matalasta titteristä. Kahdella näistä potilaista oli vasta-aineita, joilla oli neutraloiva vaikutus; näillä potilailla kliininen vaste säilyi eikä immuniteettiin liittyvistä haittavaikutuksista esiintynyt todisteita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa hyperkalsemian, jonka oireita saattavat olla sydämentykytys, EKG:n muutokset, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu, huimaus ja päänsärky. Vakava hyperkalsemia saattaa olla hengenvaarallinen tila, joka vaatii kiireellistä hoitoa ja huolellista tarkkailua (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumhomeostaasi, lisäkilpirauhashormoni ja analogit, ATC-koodi: H05AA03

Vaikutusmekanismi

Endogeeninen lisäkilpirauhashormoni (PTH) on lisäkilpirauhasten erittämä 84 aminohappoa käsittävä polypeptidi. Lisäkilpirauhashormoni vaikuttaa toimimalla solun pinnalla olevien lisäkilpirauhashormonin reseptorien kautta, joita on luu-, munuais- ja hermokudoksissa. Lisäkilpirauhashormonin reseptorit kuuluvat G-proteiinikytkentäisten reseptorien perheeseen.

Lisäkilpirauhashormonilla on lukuisia kriittisiä fysiologisia toimintoja, kuten sen keskeinen rooli mukauttaa seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia tiukasti säädeltyjen pitoisuuksien rajoissa, säädellä munuaisten kalsiumin ja fosfaatin eritystä, aktivoida D-vitamiini ja ylläpitää normaalia luun vaihtuvuutta.

Natpar on tuotettu *E. coli* –viljelmissä käyttämällä rekombinantia DNA-tekniikkaa ja se on identtinen ihmisen endogeenisen lisäkilpirauhashormonin 84 aminohapon ketjun kanssa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

PTH(1-84) on plasman kalsiumhomeostaasin pääasiallinen säätelijä. Munuaisissa PTH(1-84) lisää kalsiumin tubulaarista takaisinimeytymistä ja edistää fosfaatin erittymistä munuaisista.

Lisäkilpirauhashormonin kokonaisvaikutus on lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta, vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja alentaa seerumin fosfaattipitoisuutta.

Natpar-valmisteella on sama primäärinen aminohappoketju kuin endogeenisella lisäkilpirauhashormonilla, ja sillä voidaan odottaa olevan samat fysiologiset vaikutukset.

Kliininen teho ja turvallisuus

Natpar-valmisteen turvallisuus ja teho lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla perustuvat yhteen satunnaistettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen ja avoimeen jatkotutkimukseen. Näissä tutkimuksissa potilaat injisoivat itse Natpar-valmisteen vuorokausiannosten vaihdellessa välillä 25 – 100 mikrogrammaa ihonalaista injeksiota kohden.

Tutkimus 1 – REPLACE

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli ylläpitää seerumin kalsiumpitoisuus Natpar-valmisteella samalla, kun oraalista kalsiumia ja aktiivista D-vitamiinia vähennettiin tai ne korvattiin. Tutkimus oli 24 viikon, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tässä tutkimuksessa kroonista lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka saivat kalsiumia ja D-vitamiinin aktiivisia muotoja (D-vitamiinin metaboliittia tai analogeja), satunnaistettiin saamaan Natpar-valmistetta (n=84) tai lumelääkettä (n=40). Keskimääräinen ikä oli 47,3 vuotta (ikäjakauma 19 - 74 vuotta), 79 % oli naisia. Potilailla oli ollut lisäkilpirauhasten vajaatoiminta keskimäärin 13,6 vuotta.

Satunnaistamisen yhteydessä D-vitamiinin aktiivisia muotoja vähennettiin 50 %:lla ja potilaat jaettiin saamaan Natpar-valmistetta 50 mikrogrammaa vuorokaudessa tai lumelääkettä. Satunnaistamisen jälkeen seurasi 12 viikon Natpar-valmisteen titrausjakso ja 12 viikon Natpar-annoksen ylläpitojakso.

Satunnaistetuista potilaista 90 % sai hoitoa 24 viikkoa.

Tehon analyysin osalta ne tutkittavat, jotka täyttivät kolme osatekijää kolmiosaisesta vastekriteeristä, katsottiin vastanneiksi hoitoon. Hoitoon vastanneen määrityksessä käytettiin tehokkuuden yhdistettynä ensisijaisena päätetapahtumana vähintään 50 % vähennystä lähtötilanteen aktiivisen D-vitamiinin annoksesta JA vähintään 50 % vähennystä lähtötilanteen oraalisen kalsiumin annoksesta SEKÄ albumiinikorjatun seerumin kalsiumpitoisuuden säilymistä tai normalisoitumista lähtötilanteen arvoon verrattuna ($\geq 1,875$ mmol/l) eikä se ylittänyt laboratorion normaaliarvojen ylärajaa.

Hoidon päättyessä 46/ 84 (54,8 %) Natpar-valmisteella hoidetusta potilaasta saavutti ensisijaisen päätetapahtuman verrattuna 1 potilaaseen 40:stä (2,5 %) lumelääkepotilaasta ($p<0,001$).

Viikolla 24 tutkimuksessa loppuun asti mukana olleista potilaista 34/ 79 (43 %) Natpar-valmisteella hoidetusta potilaasta ei ollut riippuvainen aktiivisesta D-vitamiinihoidosta, ja he saivat korkeintaan 500 mg kalsiumsitraattia verrattuna 2/ 33 (6,1 %) lumelääkepotilaasta ($p<0,001$).

Natpar-valmistetta saamaan satunnaistetuista tutkittavista 69 %:lla (58/84) oli oraalista kalsiumia vähennetty ≥ 50 % verrattuna 7,5 %:iin (3/40) lumelääkettä saamaan satunnaistetuilla tutkittavilla. Oraalisen kalsiumin keskimääräinen prosenttumuutos lähtötilanteesta oli -51,8 % (keskihajonta 44,6) Natpar-valmistetta saavilla tutkittavilla verrattuna 6,5 %:iin (keskihajonta 38,5) lumelääkettä saaneessa ryhmässä ($p<0,001$). Lisäksi 87 %:lla (73/84) Natpar-valmistetta saavista potilaista oli oraalista aktiivista D-vitamiinia vähennetty ≥ 50 % verrattuna 45 %:iin (18/40) lumelääkeryhmässä.

Tutkimus 2 – RACE

Tutkimus 2 on kuusi vuotta kestävä pitkäaikainen, avoin jatkotutkimus Natpar-valmisteen päivittäisestä ihonalaisesta annostelusta lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville, jotka osallistuivat loppuun asti aikaisempiin Natpar-tutkimuksiin.

Yhteensä 49 tutkittavaa otettiin mukaan tutkimukseen. Tutkittavat saivat 25 mikrogramman, 50 mikrogramman, 75 mikrogramman tai 100 mikrogramman annoksia vuorokaudessa korkeintaan noin 72 kuukauden ajan (keskiarvo 2038 vuorokautta [n. 5,6 vuotta]). Natpar-altistus kesti lyhimmillään 41 vuorokautta ja pisimmillään 2497 vuorokautta (n. 6,8 vuotta).

Tutkittavista 61,2 % (30/49) saavutti hoidon päättyessä ensisijaisen tehon päätetapahtuman, joka määriteltiin albumiinikorjatun seerumin kokonaiskalsiumpitoisuuden normalisoitumiseksi tai säilymiseksi ennallaan lähtötilanteen arvoon verrattuna siten, ettei se ylittänyt normaaliarvojen ylärajaa; ≥ 50 %:n vähennykseksi lähtötilanteen päivittäisestä kalsiumlisästä tai ≤ 500 mg:n päivittäiseksi kalsiumlisäksi; ja ≥ 50 %:n vähennykseksi lähtötilanteen päivittäisestä kalsitriolilisästä tai $\leq 0,25$ μg :n päivittäiseksi kalsitriolilisäksi.

Tulokset osoittivat Natpar-valmisteen fysiologisten vaikutusten kestävän 72 kuukauden aikana, mukaan lukien albumiinikorjatun seerumin kalsiumpitoisuuksien säilymisen ennallaan ($n=49$, 2,09 (keskihajonta 0,174) mmol/l lähtötilanteessa; $n=38$, 2,08 (keskihajonta 0,167) mmol/l 72 kuukauden kohdalla), seerumin fosfaattipitoisuuden pienenemisen ($n=49$, 1,56 (keskihajonta 0,188) mmol/l lähtötilanteessa; $n=36$, 1,26 (keskihajonta 0,198) mmol/l 72 kuukauden kohdalla) ja normaalin kalsiumfosfaattituotteen säilymisen ennallaan ($<4,4$ mmol²/l²) kaikilla tutkittavilla ($n=49$ lähtötilanteessa, $n=36$ 72 kuukauden kohdalla).

Pitkäaikaisvaikutuksia olivat keskimääräisen virtsan kalsiumerityksen väheneminen normaalialueelle ($n=48$, 8,92 (keskihajonta 5,009) mmol/vrk lähtötilanteessa; $n=32$, 5,63 (keskihajonta 3,207) mmol/vrk 72 kuukauden kohdalla) ja normaaliin keskimääräisten seerumin kreatiniiniarvojen stabiloituminen ($n=49$, 84,7 (keskihajonta 18,16) $\mu\text{mol/l}$ lähtötilanteessa; $n=38$, 78,2 (keskihajonta 18,52) $\mu\text{mol/l}$ 72 kuukauden kohdalla). Lisäksi luun mineraalitiheys säilyi normaalina.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Natpar-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa lisäkilpirauhashasten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Natparin farmakokinetiikka lisäkilpirauhashasten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden reiteen ihon alle annon jälkeen oli yhdenmukainen terveille naisille vaihdevuosien jälkeen reiteen ja vatsan alueelle annetun lisäkilpirauhashormonin farmakokinetiikan kanssa.

Imeytyminen

Ihon alle annetun Natparin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 53 %.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen Natparin jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 5,35 l.

Biotransformaatio

In vitro ja *in vivo* –tutkimukset osoittivat Natparin puhdistuman tapahtuvan pääasiassa maksan kautta ja munuaisten roolin olevan vähäpätöisempi.

Eliminaatio

Maksassa lisäkilpirauhashormoni hajoaa katepsiinien vaikutuksesta. Munuaisissa lisäkilpirauhashormoni ja C-terminaaliset fragmentit puhdistuvat glomerulussuodatuksen ansiosta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Lisäkilpirauhashormonia (rDNA) arvioitiin avoimessa farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa tutkimuksessa, jossa 7 lisäkilpirauhashasten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta sai ihonalaisia 50 mikrogramman ja 100 mikrogramman kerta-annoksia, joiden välillä oli 7 päivän washout-jakso.

Natpar-valmisteen huippupitoisuus plasmassa (keskimääräinen $T_{\max}$) saavutetaan 5 – 30 minuutin kuluessa ja toinen tavallisesti pienempi huippu 1 – 2 tunnin kuluttua. Ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 3,02 tuntia 50 mikrogramman annoksella ja 2,83 tuntia 100 mikrogramman annoksella. Suurimmat keskimääräiset seerumin kalsiumpitoisuuksien nousut, jotka esiintyivät 12 tuntia annostuksesta, olivat noin 0,125 mmol/l 50 mikrogramman annoksella ja 0,175 mmol/l 100 mikrogramman annoksella.

Vaikutus mineraalimetaboliaan

Natpar-hoito lisää seerumin kalsiumpitoisuutta lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja tämä lisäys tapahtuu annoksesta riippuvalla tavalla. Yhden lisäkilpirauhashormonin (rDNA) kertainjektion jälkeen seerumin keskimääräinen kokonaiskalsiumpitoisuus saavutti huippunsa 10 ja 12 tunnin välillä. Kalsiumpitoisuusvaste säilyi yli 24 tuntia annon jälkeen.

Kalsiumin erittyminen virtsaan

Natpar-hoito saa aikaan virtsaan erittyvän kalsiumin pienenemisen 13 %:lla (50 mikrogramman annos) ja 23 %:lla (100 mikrogramman annos) alimpaan arvoon 3 – 6 tunnissa, ja se palautuu annosta edeltäviin arvoihin 16 – 24 tunnin kuluessa.

Fosfaatti

Natpar-injektion jälkeen seerumin fosfaattipitoisuudet pienenevät suhteessa PTH(1-84)-hormonin pitoisuuksiin ensimmäisen 4 tunnin aikana ja ne pysyvät alhaisina 24 tunnin aikana injektion jälkeen.

Aktiivinen D-vitamiini

Seerumin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -pitoisuus suurenee Natparin kerta-annoksen jälkeen suurimpaan pitoisuuteen noin 12 tunnin kuluttua ja palautuu lähtötason pitoisuuksiin 24 tunnin kuluessa.

Seerumin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -pitoisuuksien voimakkaampaa suurenemista havaittiin 50 mikrogramman annoksella verrattuna 100 mikrogramman annokseen, mikä todennäköisesti johtuu seerumin kalsiumin aiheuttamasta munuaisten 25-hydroksi-D-vitamiini-1-hydroksylaasi-entsyymin suorasta estosta.

Erityisväestö

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus potilailla, joilla ei ollut lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa, suoritettiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle 6 miehelle ja 6 naiselle (Child-Pugh-luokitus 7-9 [aste B]) ja verrattiin samankaltaiseen 12 tutkittavan ryhmään, jolla oli normaali maksan toiminta. Yhden ihon alle annetun 100 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen keskimääräiset $C_{\max}$ ja lähtötasosta korjatut $C_{\max}$ -arvot olivat 18 - 20 % suurempia kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kuin normaalin toiminnan omaavilla tutkittavilla. Kahden maksan toimintaryhmän välillä ei ollut ilmeisiä eroja seerumin kokonaiskalsiumpitoisuus-aikaprofiileissa. Natparin annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiikkaa arvioitiin Natparin 100 mikrogramman ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen 16 tutkittavalla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma (CL_{cr}) $> 80 \text{ ml/min}$), ja 16 tutkittavalla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Lisäkilpirauhashormonin keskimääräinen suurin pitoisuus ($C_{\max}$) lisäkilpirauhashormonin (rDNA) 100 mikrogramman annoksen jälkeen lievästä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä tutkittavilla ($\text{CL}_{\text{cr}} 30 - 80 \text{ ml/min}$) oli noin 23 % suurempi kuin normaalin munuaisten toiminnan omaavilla havaittu pitoisuus. Altistus lisäkilpirauhashormonille mitattuna $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ -käyrällä oli noin 3,9 % suurempi kuin normaalin munuaisten toiminnan omaavilla ja lähtötasosta korjatut $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ -käyrällä noin 2,5 % suurempi.

Näiden tulosten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CL}_{\text{cr}} 30 - 80 \text{ ml/min}$). Tutkimuksia ei ole tehty dialyysia saavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä tietoja pediatriasta potilaista ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Natparin kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävää määrää yli 65-vuotiaita koehenkilöitä, jotta olisi voitu määrittää onko vaste näillä henkilöillä erilainen kuin nuoremmilla henkilöillä.

Sukupuoli

REPLACE-tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja.

Paino

Annosta ei tarvitse muuttaa painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, mutageenisuutta, hedelmällisyyteen kohdistuvaa toksisuutta ja yleistä lisääntymistä sekä paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Natparin päivittäisillä injektioilla 2 vuoden ajan hoidetuilla rotilla oli annoksesta riippuvaista liiallista luun muodostusta, ja luukasvainten, myös osteosarkooman, esiintyminen lisääntyi, todennäköisesti ei-geenitoksisen mekanismin vuoksi. Koska rottien ja ihmisten luun fysiologiat eroavat toisistaan, näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Osteosarkoomia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Natpar ei vaikuttanut haitallisesti hedelmällisyyteen tai aikaiseen alkion kehitykseen rotilla, alkion-sikiön kehitykseen rotilla ja kaneilla tai prenataaliin/postnataaliin kehitykseen rotilla. Hyvin vähäinen määrä Natparia erittyy imettävien rottien maitoon.

Kun apinoille annettiin päivittäin annoksia ihon alle 6 kuukauden ajan, munuaisten tubulaarinen mineralisaatio lisääntyi altistustasojen ollessa 2,7-kertaiset verrattuna suurimmalla annoksella tapahtuvaan kliiniseen altistumiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Natriumkloridi

Mannitoli

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)

Liuotin

Metakresoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuoksen kemiallisen ja fyysisen käytönaikaisen vakauden on osoitettu säilyvän enintään 14 vuorokauden ajan, kun liuos säilytetään jääkaapissa (2°C – 8°C) ja enintään 3 vuorokauden ajan, kun liuos säilytetään muualla kuin jääkaapissa korkeintaan 25°C:n lämpötiloissa 14 vuorokautta kestävästä käytön aikana.

Pidä käyttökuntoon saatetun sylinteriampullin sisältävä kynä tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä sylinteriampulli sen omassa kotelossa ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sylinteriampullikotelon sisällä oleva lasinen kaksikammioinen sylinteriampulli on valmistettu tyyppin I lasista, jossa on 2 bromobutyylikumista valmistettua tulppaa ja poimullinen korkki (alumiinia) bromobutyylikumisen sinetin kanssa.

Natpar 25 mikrogrammaa

Violetti sylinteriampullikotelon sisältämässä yhdessä sylinteriampullissa on 350 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) kuiva-aineena ensimmäisessä kammiossa ja 1000 mikrolitraa liuotinta toisessa kammiossa (vastaten 14 annosta).

Natpar 50 mikrogrammaa

Punaisen sylinteriampullikotelon sisältämässä yhdessä sylinteriampullissa on 700 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) kuiva-aineena ensimmäisessä kammiossa ja 1000 mikrolitraa liuotinta toisessa kammiossa (vastaten 14 annosta).

Natpar 75 mikrogrammaa

Harmaan sylinteriampullikotelon sisältämässä yhdessä sylinteriampullissa on 1050 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) kuiva-aineena ensimmäisessä kammiossa ja 1000 mikrolitraa liuotinta toisessa kammiossa (vastaten 14 annosta).

Natpar 100 mikrogrammaa

Sinisen sylinteriampullikotelon sisältämässä yhdessä sylinteriampullissa on 1400 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) kuiva-aineena ensimmäisessä kammiossa ja 1000 mikrolitraa liuotinta toisessa kammiossa (vastaten 14 annosta).

Pakkauskoko: 2 sylinteriampullia sisältävä rasia.

Rasian / sylinteriampullin värejä on käytetty eri vahvuuksien osoittamiseen:

25 mikrogrammaa –Violetti

50 mikrogrammaa –Punainen

75 mikrogrammaa –Harmaa

100 mikrogrammaa –Sininen

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lisäkilpirauhashormonia (rDNA) injektoidaan käyttämällä sylinteriampullia, joka on varustettu uudelleen käytettävällä kynällä. Yhtä kynää saa käyttää vain yksi potilas. Jokaiseen injektioon on käytettävä uutta steriloitua neulaa. Käytä 31 G x 8 mm:n kynäneuloja. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pitää olla väritön eikä siinä saa olla käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia;

lisäkilpirauhashormonia (rDNA) ei pidä käyttää, jos käyttövalmiiksi saatettu liuos on sameaa tai värillistä tai jos se sisältää näkyviä hiukkasia.

ÄLÄ RAVISTA käyttövalmiiksi saattamisen aikana tai sen jälkeen; ravistaminen saattaa aiheuttaa aktiivisen aineen luonnollisten ominaisuuksien muuttumista.

Lue pakkausselosteessa annetut käyttöohjeet ennen kuin käytät uudelleenkäytettävää kynää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 helmikuu 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTELUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaan myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Pitkäaikaistietojen keräämiseksi kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta myyntiluvan hakijan on toimitettava potilasrekisteritietoihin pohjautuvat tutkimustiedot tutkimuksesta, jossa hypoparatyreosista kärsivät potilaat saavat NATPAR-hoitoa. Myyntiluvan haltijan on kerättävä tietoa kliinisistä objektiivisista päätetapahtumista (luusto, pehmytkudoksen kalsifikaatiot ja munuaistoiminta) sekä hyperkalsiuriasta ja elämänlaadusta.	Myyntiluvan haltijan on oltava valmis toimittamaan säännöllisesti määräaikaista turvallisuuskatsauksia.
Lopullinen kliinisen tutkimuksen raportti on toimitettava	31. joulukuuta 2035 mennessä

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on toteutettava satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa verrataan NATPAR-hoitoa vallitsevaan hoitokäytäntöön ja vaihtoehtoiseen annostukseen hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti, jotta NATPAR-valmisteen teho ja turvallisuus voidaan edelleen vahvistaa kroonista hypoparatyreosia sairastavilla potilailla, joiden sairaus ei ole riittävän hyvässä hoitotasapainossa pelkästään hoitokäytäntöjen mukaisella hoidolla.	
Kliinisen tutkimuksen raportti on toimitettava seuraavaan päivämäärään mennessä:	31 joulukuuta 2026

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natpar 25 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 50 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 75 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 100 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Lisäkilpirauhashormoni (rDNA)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 25 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 350 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

Yksi annos sisältää 50 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 700 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

Yksi annos sisältää 75 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 1050 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

Yksi annos sisältää 100 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA) 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Yksi sylinteriampulli sisältää 1400 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia (rDNA).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, metakresoli, natriumhydroksidi (pH:n säätää varten), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2 sylinteriampullia koteloiissaan

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Käytä sekoituslaitteen, Natpar-kynän ja kynäneulojen kanssa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitä sekoitettu sylinteriampulli 14 vuorokauden kuluttua.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä sylinteriampulli kotelossaan ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SYLINTERIAMPULLIN KOTELON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Natpar 25 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine, liuosta varten
Natpar 50 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine, liuosta varten
Natpar 75 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine, liuosta varten
Natpar 100 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine, liuosta varten
Lisäkilpirauhashormoni (rDNA)
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

MUISTUTUSLIUSKAN TEKSTI (sisältyy pakkaukseen)

Kiinnitä neula ennen sekoittamista
Katso Käyttöohjeet

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Natpar 25 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 50 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 75 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Natpar 100 mikrogrammaa/annos injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lisäkilpirauhashormoni

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Natpar on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Natpar-valmistetta
3. Miten Natpar-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Natpar-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Natpar on ja mihin sitä käytetään

Mitä Natpar on?

Natpar on hormonikorvausvalmiste aikuisille, joilla on lisäkilpirauhashasten vajaatoimintaa. Tämä sairaus tunnetaan nimellä ‘hypoparatyreoosi’.

Hypoparatyreoosi on sairaus, joka on kaulassa olevien lisäkilpirauhashasten tuottaman lisäkilpirauhashormonin alhaisen tason aiheuttama. Tämä hormoni säätelee veren ja virtsan sisältämän kalsiumin ja fosfaatin määrää.

Jos lisäkilpirauhashormonitasosi ovat liian alhaiset, veresi kalsiumpitoisuus voi olla alhainen. Alhainen kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa oireita useassa kehon osassa, muun muassa luissa, sydämessä, ihossa, lihaksissa, munuaisissa, aivoissa ja hermoissa. Alhaisen kalsiumpitoisuuden oireiden luettelo, ks. kohta 4.

Natpar on lisäkilpirauhashormonin synteettinen muoto, jonka avulla veren ja virtsan kalsium- ja fosfaattipitoisuudet pysyvät normaaleina.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Natpar-valmistetta

Älä käytä Natpar-valmistetta

- jos olet allerginen lisäkilpirauhashormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos saat tai olet saanut sädehoitoa luustoon
- jos sinulla on luusyöpä tai muu syöpä, joka on levinnyt luustoon
- jos sinulla on suurentunut riski saada luusyöpä, jota kutsutaan osteosarkoomaksi (esim. jos sinulla on Pagetin tauti tai muita luusairauksia)
- jos verikokeessa käy ilmi, että luustosi alkalinen fosfataasi on suurentunut selittämättömästi
- jos sinulla on pseudohypoparatyreoosi, joka on harvinainen sairaus, jolloin keho ei reagoi riittävästi kehon tuottamaan lisäkilpirauhashormoniin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Natpar-valmistetta.

Jos sinua hoidetaan Natpar-valmisteella, sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, jotka liittyvät veren alhaiseen tai korkeaan kalsiumpitoisuuteen (ks. näitä haittavaikutuksia kohdasta 4).

Nämä vaikutukset esiintyvät todennäköisemmin:

- kun Natpar aloitetaan,
- jos Natpar-annostasi muutetaan,
- jos sinulta jää väliin yksi päivittäinen pistos,
- jos lopetat Natpar-valmisteen käytön vähäksi aikaa tai kokonaan.

Sinulle voidaan antaa lääkkeitä näiden haittavaikutusten hoitamiseen tai ehkäisemiseen, tai sinua voidaan pyytää lopettamaan jotkut käyttämäsi lääkkeet. Näihin lääkkeisiin kuuluvat myös kalsium tai D-vitamiini.

Jos oireesi ovat vaikeat, lääkäri saattaa antaa sinulle lääketieteellistä lisähoitoa.

Lääkäri tarkistaa kalsiumpitoisuutesi. Voit joutua muuttamaan Natpar-annosta tai keskeyttämään pistokset lyhyeksi ajaksi.

Kokeet ja tarkistukset

Lääkäri tarkistaa vasteesi hoitoon:

- ensimmäisen 7 päivän aikana hoidon alussa ja
- jos annostasi muutetaan.

Tämä tehdään kokeiden avulla, joilla mitataan veren tai virtsan kalsiumpitoisuus. Lääkäri saattaa kehottaa sinua muuttamaan ottamaasi kalsiumin tai D-vitamiinin määrää (missä muodossa tahansa, koskee myös ruokaa, jossa on runsaasti kalsiumia).

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Natpar-valmistetta, jos sinulla on munuaiskiviä.

Nuoret ja lapset

Natpar-valmistetta ei pidä antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Natpar

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, muun muassa:

- digoksiini, joka tunnetaan myös nimellä digitalis, eräs sydänlääke

- osteoporoosin hoitoon käytettävät lääkkeet, joita kutsutaan bisfosfonaateiksi, kuten alendronihappo
- lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa veresi kalsiumpitoisuuksiin, kuten litium tai jotkut lääkkeet (diureetit), joita käytetään virtsan määrän lisäämiseksi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. On vain rajallisesti tietoja Natparin käytön turvallisuudesta raskaana oleville naisille. Natparin on osoitettu erittyvän rottien rintamaitoon, mutta ei ole olemassa tietoja siitä, erittyykö Natpar ihmisen rintamaitoon.

Lääkäri päättää aloitetaanko Natpar-hoito. Lääkäri päättää myös siitä, onko sinun jatkettava tämän lääkkeen käyttöä jos tulet raskaaksi tai jos aloitat imettämisen lääkettä ottaessasi.

Ei ole olemassa tietoja Natparin vaikutuksista hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Natpar-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta voi kuitenkin sinänsä vaikuttaa keskittymiskykyysi. Jos keskittymiskykyysi on heikentynyt, sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita ennen kuin keskittymiskykyysi on parantunut.

Natpar sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Natpar-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinulle kuinka Natpar-kynää käytetään.

Natpar annetaan pistoksena ihon alle joka päivä käyttämällä kynää, jonka avulla voit antaa pistoksen itse.

’Natparin uudelleen käytettävää kynää’ kutsutaan ’Natpar-kynäksi’ tai ’kynäksi’ tässä pakkausselosteessa.

Annos

Natparin suositeltu aloitusannos on 50 mikrogrammaa vuorokaudessa.

- Lääkäri voi kuitenkin aloittaa annostuksesi 25 mikrogrammalla vuorokaudessa verikokeiden tulosten perusteella.
- 2 - 4 viikon jälkeen lääkäri saattaa muuttaa annosta.

Natparin annos vaihtelee henkilöiden välillä. He saattavat tarvita 25 – 100 mikrogrammaa Natpar-valmistetta vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan muita lääkkeitä, kuten kalsiumlisää tai D-vitamiinia Natpar-valmistetta käyttäessäsi. Lääkäri kertoo minkä verran sinun pitää ottaa niitä päivittäin.

Miten kynää käytetään

Lue tämän pakkausselosteen **”kohta 7. Käyttöohjeet”** ennen kuin käytät kynää.

Älä käytä kynää, jos liuos on samea tai värjäntynyt tai jos siinä näkyy hiukkasia. Ennen kuin kynää käytetään ensimmäistä kertaa, lääke on sekoitettava.

Kun lääke on sekoitettu, Natpar-kynä on käyttövalmis, ja lääke voidaan pistää reiteen ihon alle. Seuraavana päivänä pistä toiseen reiteen, ja jatka sitten vuorotellen kumpaankin reiteen.

Joka kerran kun Natparia annetaan sinulle, on erittäin suositeltavaa kirjata valmisteen nimi ja eränumero ylös, jotta tieto käytetyistä valmiste-eristä säilyy.

Hoidon kesto

Jatka Natpar-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle.

Jos käytät enemmän Natpar-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät vahingossa itseesi useamman kuin yhden Natpar-annoksen vuorokaudessa, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat käyttää Natpar-valmistetta

Jos unohdat käyttää Natpar-valmistetta (tai et voi pistää sitä tavanomaiseen aikaan), ota pistos mahdollisimman pian, mutta älä pistä itseesi enempää kuin yhden annoksen samana päivänä.

Pistä seuraava Natpar-annoksesi tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Voit joutua ottamaan enemmän kalsiumlisiä, jos sinulla esiintyy merkkejä veren alhaisesta kalsiumpitoisuudesta, ks. oireet kohdasta 4.

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Natpar-valmisteen käytön

Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat lopettaa Natpar-hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Natparia käytettäessä voi esiintyä seuraavia mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleisiä: veren kalsiumin korkea pitoisuus, jota voi esiintyä useammin Natpar-hoitoa aloitettaessa.
- Hyvin yleisiä: veren kalsiumin alhainen pitoisuus, jota voi esiintyä useammin, jos lopetat Natparin käyttämisen yhtäkkiä.

Korkeisiin tai alhaisiin kalsiumpitoisuuksiin liittyviä oireita on lueteltu alla olevassa luettelossa. Jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa näistä oireista, ota yhteys lääkäriin välittömästi.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä):

- päänsärky^{*,†}

- ihon pistely ja puutuminen[†]
- ripuli^{*,†}
- pahoinvointi ja oksentelu^{*}
- nivelkipu^{*}
- lihasspasmit[†]

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä):

- hermostuneisuuden tai ahdistuneisuuden tunne[†]
- univaikeudet (uneliaisuus päivällä tai nukkumisvaikeudet illalla)^{*}
- nopeat tai epäsäännölliset sydämen lyönnit^{*,†}
- korkea verenpaine^{*}
- yskä[†]
- mahakipu^{*}
- lihasten nykiminen tai lihaskrampit[†]
- lihaskivut[†]
- niskakipu[†]
- kipu käsivarsissa ja säärissä
- virtsan kalsiumpitoisuuden nousu^{*}
- tiheä virtsaamisen tarve[†]
- uupumus ja energian puute^{*}
- rintakipu
- punoitus ja kipu injektio paikassa
- jano^{*}
- (immuunijärjestelmän tuottamat) vasta-aineet Natparille
- lääkäri saattaa verikokeissa havaita D-vitamiinin ja magnesiumin pitoisuuksien alenemisen [†]

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- allergiareaktiot (yliherkkyys), kuten kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja nokkosihottuma
- kohtaukset (kouristukset), jotka johtuvat veren alhaisesta kalsiumpitoisuudesta[†]

*Nämä haittavaikutukset saattavat liittyä veren korkeaan kalsiumpitoisuuteen.

[†]Nämä haittavaikutukset saattavat liittyä veren alhaiseen kalsiumpitoisuuteen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Natpar-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä sylinteriampullissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen sekoittamista

- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä sylinteriampulli kotelossaan ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sekoittamisen jälkeen

- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä sekoitetun sylinteriampullin sisältävä kynä tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle.
- Älä käytä tätä lääkettä kauemmin kuin 14 päivää sen jälkeen, kun se on sekoitettu.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos sitä ei ole säilytetty oikein.
- Ennen uuden neulan asettamista Natpar-kynään tarkista, että liuos on kirkas ja väritön. On tavallista, että siinä näkyy pieniä kuplia. Älä käytä tätä lääkettä, jos se on muuttunut sameaksi, se on värjäytynyt tai siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Natpar sisältää

Vaikuttava aine on lisäkilpirauhashormoni (rDNA). Sitä on saatavana 4:ssä vahvuudeltaan erilaisessa sylinteriampullissa (yksi sylinteriampulli sisältää 14 annosta).

Natpar 25 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 25 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Natpar 50 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 50 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Natpar 75 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 75 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Natpar 100 mikrogrammaa

Yksi annos sisältää 100 mikrogrammaa lisäkilpirauhashormonia 71,4 mikrolitrassa liuosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Muut aineet sylinteriampullissa (kaikissa vahvuuksissa) ovat:

Kuiva-aineessa:

- natriumkloridia
- mannitolia
- sitruunahappomonohydraattia
- natriumhydroksidia (pH:n säätöä varten)

Liuottimessa:

- metakresolia
- injektionesteisiin käytettävää vettä

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Yksi Natpar-sylinteriampulli sisältää lääkettä injektiokuiva-aineena ja liuottimena, josta muodostetaan liuos injektiota varten. Sylinteriampulli on lasinen ja siinä on kumisinetti päällä. Sylinteriampulli on muovisessa kotelossaan.

Natpar on saatavana pakkauksessa, joka sisältää 2 koteloissaan olevaa sylinteriampullia.

Pakkauksen / sylinteriampullin väri osoittaa Natpar-lääkkeesi vahvuuden:

Natpar 25 mikrogrammaa/annos
Violetti sylinteriampulli.

Natpar 50 mikrogrammaa/annos
Punainen sylinteriampulli.

Natpar 75 mikrogrammaa/annos
Harmaa sylinteriampulli.

Natpar 100 mikrogrammaa/annos
Sininen sylinteriampulli.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

7. Käyttöohjeet

Tämä opas on suunniteltu auttamaan sinua Natpar-kynän valmistelussa, pistoksen annossa ja kynän säilytyksessä.

Nämä käyttöohjeet on jaettu viiteen vaiheeseen

Tutustuminen Natpar-kynäsi osiin ja Natpar-lääkkeeseen
Natparin valmistelu ja sekoittaminen
Natpar-kynäsi valmistelu
Päivittäisen annoksen pistäminen
Kuinka lääke säilytetään

Jos tarvitset apua milloin tahansa, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

Voit myös ottaa yhteyttä Takedaan medinfoEMEA@takeda.com.

Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin aloitat

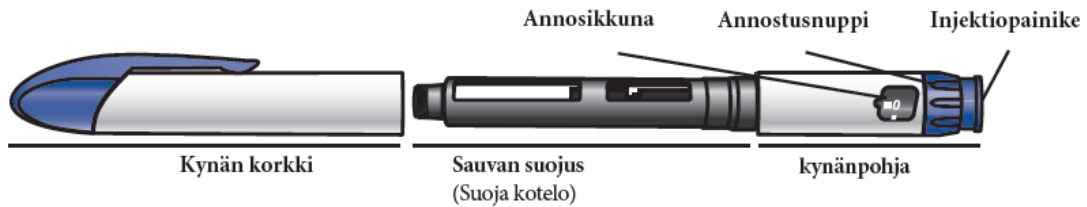
- ÄLÄ käytä Natpar-kynääsi ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on näyttänyt sinulle kuinka kynää käytetään.
- Lue nämä käyttöohjeet joka kerta kun sekoitat lääkkeesi, valmistelet kynäsi tai annat itsellesi pistoksen, jotta et unohda yhtäkään vaihetta.
- Uusi neula on kiinnitettävä kynään joka päivä.
- Uusi sylinteriampulli on valmistettava 14 päivän välein.
- ÄLÄ käytä tätä lääkettä, jos huomaat että se on muuttunut sameaksi, se on värjäytynyt tai siinä näkyy hiukkasia.
- Säilytä sylinteriampulli aina jääkaapissa (2°C – 8°C).
- ÄLÄ anna sylinteriampullin jäätyä.
- ÄLÄ käytä sylinteriampullia, joka on jäähtynyt.
- Hävitä kaikki sylinteriampullit, jotka on sekoitettu ja ovat 14 päivää vanhempia.
- Ota annoksesi vain kerran päivässä.
- Natpar-kynää puhdistaessasi pyyhi kynän ulkopuoli kostealla liinalla. ÄLÄ laita kynää veteen äläkä pese tai puhdista sitä millään nesteellä.
- Hävitä käytetty Natpar-sylinteriampulli ja käytetyt neulat lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan neuvojen mukaisesti.
- Natpar-kynäsi voi käyttää uudelleen enintään 2 vuoden ajan.

Tutustuminen Natpar-kynäsi osiin ja –lääkkeeseesi

Tutustu Natpar-kynän osiin

Natpar-kynäsi osat

Huom: Sauvan suojus (suojakotelo) suojaa sauvaa tehtaalta lähetyksen aikana. Hävitä sauvan suojus kun olet valmis käyttämään kynääsi.



Natpar-sylinteriampulli

Natpar-sylinteriampulli sisältää lääkejauheen (kuiva-aineen) ja liuottimen, johon jauhe sekoitetaan. Sinun pitää sekoittaa sylinteriampullin sisältämä lääkejauhe ja liuotin keskenään ennen kuin käytät Natpar-kynääsi.

- Yksi sylinteriampulli sisältää **14** annosta.
- Annososoitin näyttää sylinteriampullissa jäljellä olevien annosten määrän.



Muut tarvittavat välineet:

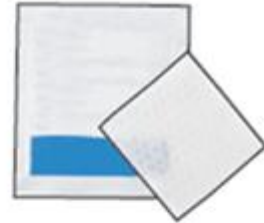
Huom: Alkoholipohjaiset ihonpuhdistuslaput, injektioneulat ja puhkaisun kestävä terävien esineiden keräysastia eivät kuulu pakkaukseen.

Lääkevalmistelun päivämäärätaulukko on osa näitä käyttöohjeita.

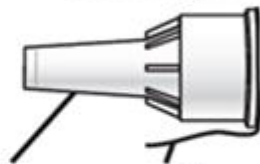


**Lääkevalmistelun
päivämäärätaulukko**

Käytä alkoholipohjaista
ihonpuhdistuslappua
injektiopaikan
puhdistamiseen



Kertakäyttöneula (kuva neulan osista)



Ulompi neulansuojus

Paperiliuska



Sisempi neulansuojus

Neula



(Puhkaisun kestävä
terävien esineiden
keräysastia malli)

Sekoituslaite



Kierrenuppi

Sauva (ulos työnnetty)

Natparin valmistelu ja sekoittaminen

Sinun täytyy sekoittaa Natpar ennen kuin voit käyttää sitä. Kun lääke on sekoitettu, sitä voidaan käyttää enintään **14** injektioon (**14** annosta).

Jos tämä on ensimmäinen kerta kun itse pistät Natparia, lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa Natpar-sylinteriampullin sekoittamisessa.

1. Kun valmistelet annoksen pistoa, ota Natpar-sylinteriampulli jääkaapista.

Huom: Sinun on säilytettävä sylinteriampulli jääkaapissa koko ajan, paitsi silloin kun valmistat ja pistät lääkkeen.

- Pese ja kuivaa kätesi.
- Kokoa tarvittavat välineet, joita ovat:
 - Sekoituslaite
 - Uusi Natpar-sylinteriampulli jääkaapista
 - Uusi kertakäyttöinen kynäneula
 - Puhkaisun kestävä terävien esineiden keräysastia
 - Kynä, jolla kirjoitat sylinteriampullin sekoittamisen päivämäärät
 - Lääkevalmistelun päivämäärätaulukko (näissä käyttöohjeissa)
 - Natpar-kynäsi lääkkeen pistämistä varten
 - Nämä käyttöohjeet



2. Täytä päivämäärät lääkevalmistelun päivämäärätaulukkoon.

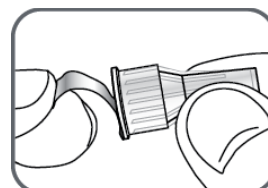
Lääkevalmistelun päivämäärätaulukko **Ohjeet:**

- Kirjoita meneillään olevan päivän päivämäärä kohtaan **“Sekoitettu”**
- Kirjoita päivämäärä, joka on **14** päivän kuluttua tästä päivästä kohtaan **“Hävitä”** (sama viikonpäivä, 2 viikon kuluttua).
- Hävitä sylinteriampulli päivänä, joka lukee kohdassa **“Hävitä”** siinäkin tapauksessa, että sylinteriampullissa on lääkettä jäljellä. **Älä** käytä sylinteriampullia päivämääränä, joka on merkitty kohtaan **“Hävitä”**.
- Kynäneulan **pitää olla** kiinnitettynä uuden sylinteriampullin sekoittamiseksi.

Sylinteriampulli 1	
Sekoitettu:	___/___/___
Hävitä:	___/___/___ (sama viikonpäivä, 2 viikkoa myöhemmin)

Sylinteriampulli 2	
Sekoitettu:	___/___/___
Hävitä:	___/___/___ (sama viikonpäivä, 2 viikkoa myöhemmin)

3. Poista paperiliuska neulan ulommasta suojuksesta.



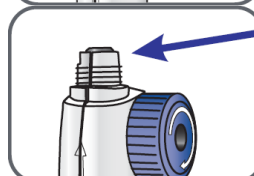
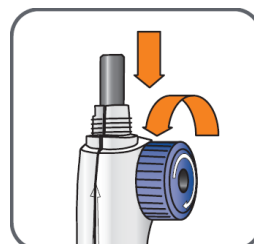
4. **Kierrä kynäneula myötäpäivään kiinni kasettiin.**

- Varmista, että kynäneula on suorassa ja tukevasti kiinni kasetissa (neulansuojuksen leveän reunan on kosketettava kasetin ”olkaa”).
- **Älä** poista neulan ulompaa tai sisempää suojusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.



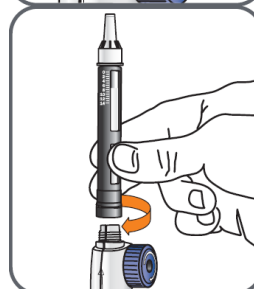
5. Kierrä sekoituslaitteen kierrenuppia vastapäivään sauvan laskemiseksi alas ellei se jo ole alhaalla.

- Varmista, että sekoituslaitteen sauva on tämän näköinen (kokonaan sisään vedetty).



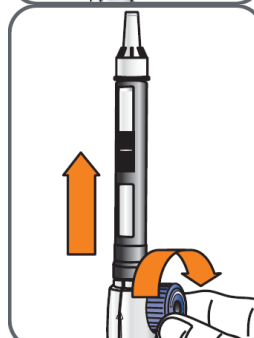
6. Kierrä Natpar-sylinteriampulli myötäpäivään sekoituslaitteeseen kiinni.

- Kynän neulan täytyy olla lujasti kiinnitetty.

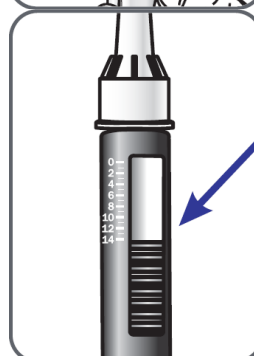


7. **Neulan ulomman suojuksen osoittaessa ylöspäin** kierrä kierrenuppia hitaasti myötäpäivään kunnes sylinteriampullissa olevat pysäyttimet eivät enää liiku **ja kunnes kierrenuppi pyörii vapaasti.**

- Pidä neula pystyasennossa.
- **ÄLÄ** pidä sekoituslaitetta viistossa.

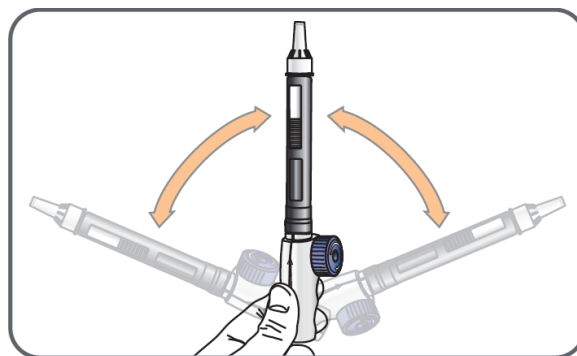


8. Varmista, että pysäyttimet ovat tämän näköiset ja että ne pysyvät yhdessä.



9. Pidä sekoituslaitteesta kiinni sylinteriampulleineen neulan osoittaessa ylös päin ja liikuta sylinteriampullia **varovasti** sivulta sivulle (klo 9:stä klo 3:een) noin 10 kertaa sylinteriampullin sisältämän **kuiva-aineen liuottamiseksi**.

- **ÄLÄ ravista sylinteriampullia.**
- Varmista, että neula osoittaa ylös päin.
- Laita sekoituslaite pois käsistäsi sylinteriampulli kiinnitettynä ja odota 5 minuuttia kunnes kuiva-aine on täysin liuennut.

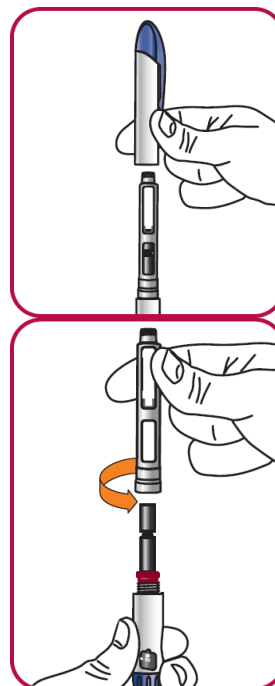


Tarkista liuos ennen **jokaisen päivittäisen annoksen pistämistä**. Jos liuos on samea, siinä näkyy hiukkasia tai se ei ole väritön 5 minuutin kuluttua, **älä käytä tätä lääkettä**. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan. Pienten kuplien esiintyminen on normaalia.

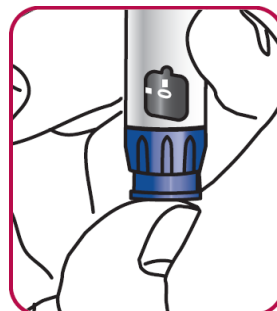
Natpar-kynäsi valmistelu

Valmistelee Natpar-kynäsi kerran **14** vuorokauden välein.

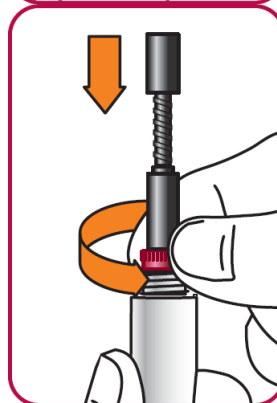
1. Ota kynä käteesi ja poista kynän korkki. Säilytä korkki myöhempää käyttöä varten.
2. Kierrä vastapäivään pois sauvan suojus (**suojakotelo**) tai tyhjä lääkesylinteriampulli ja heitä se puhkaisun kestävään terävien esineiden keräysastiaan.



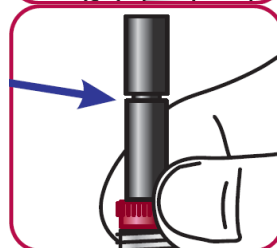
3. Paina injektiopainiketta. Näkyvissä pitää olla "0" samassa linjassa annosikkunassa näkyvän uran kanssa. Jos "0" ei näy olevan samassa linjassa, paina injektiopainiketta kunnes se on.



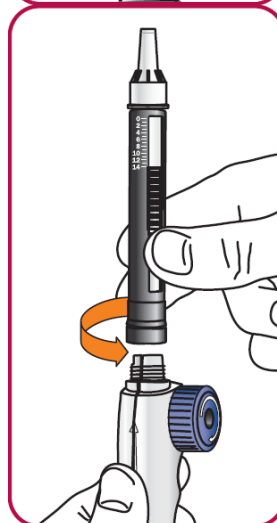
4. Laske sauva alas. Jos sauva on ulos työnnetty, kierrä tumman punaista rengasta vastapäivään sauvan laskemiseksi alas. Älä kiristä rengasta liikaa.



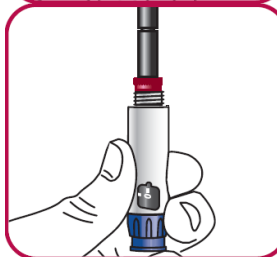
5. Tarkista sauva. Siinä on pieni lovi, kun valmistelu on oikein tehty.



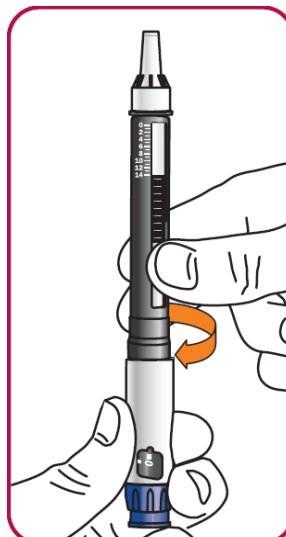
6. Kierrä vastapäivään sylinteriampulli pois sekoituslaitteesta ja laske sekoituslaite kädestäsi.



7. Kiinnitä sylinteriampulli kynään. Ota kynän pohja käteesi ja pidä siitä kiinni sauvan osoittaessa ylöspäin.

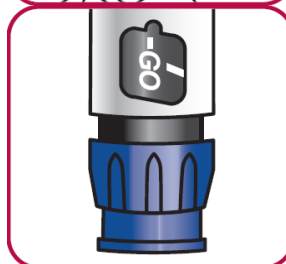


8. Neulan ulomman suojuksen osoittaessa ylöspäin kierrä myötäpäivään sylinteriampulli kiinni kynään kunnes sylinteriampullin ja kynän välillä ei enää ole tilaa.

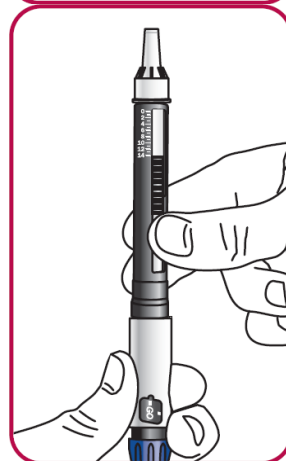


9. **Natpar-kynäsi lataaminen.**

Kierrä annostusnuppia myötäpäivään kunnes “GO” on samassa kohtaa kuin annosikkunan näkyvä ura.

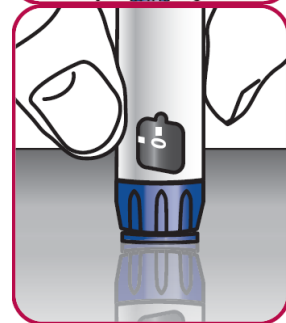


10. Pidä kynää kädessäsi neulan ulomman suojuksen osoittaessa ylöspäin.



11. Paina injektioainetta tasaisella pinnalla kuten pöydällä kunnes “0” on samassa linjassa annosikkunan uran kanssa.

- On normaalia, että neulassa näkyy **1** tai **2** pisaraa nestettä tämän vaiheen aikana.
- **Älä** poista lääkesylinteriampullia kynästä ennen kohdassa “**Hävitä**” mainittua päivämäärää tai ennen kuin sylinteriampulli on tyhjä.
- Lataa kynäsi vain **yhden (1)** kerran jokaista uutta sylinteriampullia varten.



Päivittäisen annoksen pistäminen

HUOM: Jos olet juuri saanut lääkkeesi sekoittamisen ja kynäsi valmiiksi ja kynän neula on kiinnitetty, mene suoraan kohtaan “Ennen päivittäisen annoksesi pistämistä” (vaihe 6 tässä kohdassa) ja katso ohjeet siitä, miten pistät käyttämällä Natpar-kynääsi.

Jos milloin tahansa tarvitset apua, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

1. Pese ja kuivaa kätesi.
2. Kokoa tarvitsemasi välineet, mukaan lukien:

- Natpar-kynäsi jääkaapista
- Uusi kertakäyttöinen kynäneula
- Puhkaisun kestävä terävien esineiden keräysastia
- Alkoholipohjainen ihonpuhdistuslappu

Huom: Sinun on säilytettävä sekoitetun sylinteriampullin sisältävä kynä jääkaapissa koko ajan, paitsi silloin kun valmistat ja pistät lääkkeen.

3. **Tarkista sylinteriampulli.**

Poista kynän korkki Natpar-kynästäsi. Sekoitettun sylinteriampullin täytyy olla sen sisällä.



4. Ennen kuin kiinnität uuden neulan kynääsi, tarkista:

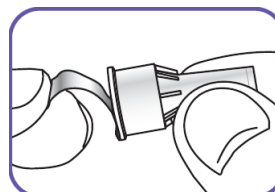
- että liuos on kirkas, **väritön** eikä siinä näy hiukkasia. On normaalia, että siinä näkyy pieniä kuplia.
Jos neste ei ole kirkas, väritön tai siinä näkyy hiukkasia, **älä käytä tätä lääkettä. Ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.**

Uusi Natpar-sylinteriampulli on valmisteltava, jos:

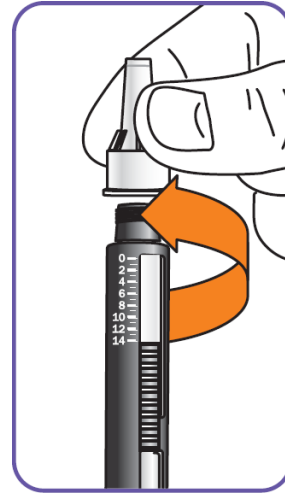
- kynässä ei ole enää jäljellä annoksia (annososoittimessa näkyy “0”) **tai**
- päivämäärä kohdassa “**Hävitä**” on saavutettu (ks. lääkkeen valmistelun päivämäärätaulukko).

5. Uuden neulan kiinnittäminen.

- Poista paperiliuska neulan ulommasta suojuksesta.
- Pidä Natpar-kynästä tiukasti kiinni pystyasennossa.



- Pidä neulansuojus suorassa ja kierrä se myötäpäivään tukevasti kiinni kasettiin (neulansuojuksen leveän reunan on kosketettava kasetin ”olkaa”).
- Jätä neulan ulompi suojuus paikoilleen.



6. **Ennen päivittäisen annoksesi pistämistä.**

- ÄLÄ käytä sylinteriampullia, jos se on jätynyt.
- Hävitä kaikki sekoitetut sylinteriampullit, jos päivämäärä kohdassa “**Hävitä**” on saavutettu (ks. lääkkeen valmistelun päivämäärätaulukko).

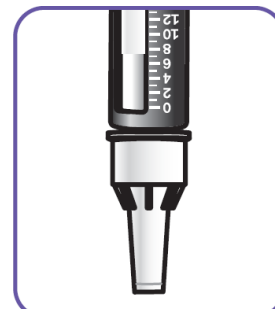
7. Pyyhi reitesesi injektioalue alkoholipohjaisella ihonpuhdistuslapulla. Pistä reiteen kerran päivässä, vuorotellen reittä joka päivä.



Varmista, että neulan ulompi suojuus osoittaa alaspäin koko ajan vaiheiden 8 – 17 ajan.

8. Pidä kiinni Natpar-kynästä **neulan osoittaessa suoraan alaspäin.**

- **Pidä neulaa alaspäin kunnes pistos on valmis.**



9. Pidä kynää siten, että näet annosikkunan.



10. Kierrä annostusnuppia kunnes “GO” on samassa linjassa annosikkunan uran kanssa. **Älä** kierrä annostusnuppia “GO”-kohdan ohi.

- **Jos annostusnuppia on vaikea kiertää,** voi olla ettei nestettä ole tarpeeksi jäljellä.

Tarkista sylinteriampullin **annosoittimesta** onko annoksia jäljellä tai tarkista päivämäärä kohdasta “**Hävitä**” joka on **lääkevalmistelun päivämäärätaulukossa**, nähdäksesi onko jo kulunut yli **14** päivää.



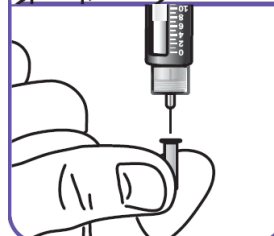
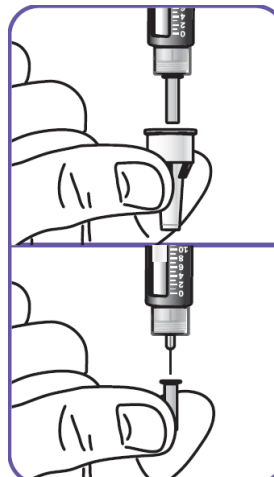
11. Napauta sylinteriampullia varovasti 3 – 5 kertaa. Se poistaa neulassa mahdollisesti olevat kuplat.



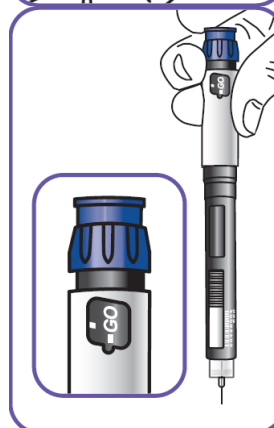
12. **Valmistele kynäneula pistoksen antamiseen itsellesi.**

Ilman että kierrät kynää,

- Vedä neulan ulompi suojus suoraan pois ja laita se sivuun.
- Vedä sen jälkeen neulan sisempi suojus pois ja hävitä se.



13. Pidä kynästä kiinni siten, että näet annosikkunassa “GO” samalla kun neula osoittaa alaspäin.



14. Lue kohdat 15, 16 ja 17 huolellisesti, **ennen kuin** pistät itseesi lääkkeen.

15. Työnnä neula kokonaan reiteesi (voit nipistää ihoa kasaan, jos lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut tekemään niin). Varmista, että annosikkunassa näkyy **“GO”**.



16. Paina injektio painiketta kunnes **“0”** on samassa linjassa annosikkunassa näkyvän uran kanssa. Näet ja tunnet sen, kun annostusnuppi palaa kohtaan **“0.” Laske hitaasti 10:een.**



Tärkeä huomautus pistämisestä:

Liian pienen annoksen saamisen välttämiseksi neulaa on pidettävä ihossa 10 sekunnin ajan **SEN JÄLKEEN** kun injektio painiketta on painettu.

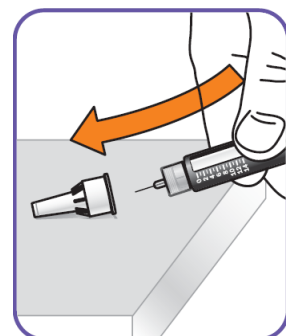


17. Vedä neula suoraan ulos reidestäsi.

- On normaalia, että neulassa näkyy 1 tai 2 pisaraa nestettä tämän vaiheen aikana.
- Jos epäilet ettet saanut koko annosta, älä ota toista annosta. Ota yhteys lääkäriin. Tarvitset ehkä kalsiumia ja D-vitamiinia.

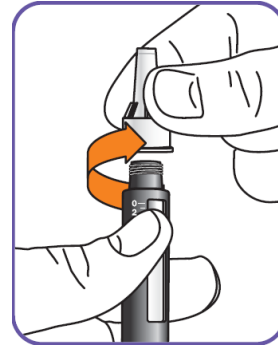
18. Laita neulan ulompi suojuus varovasti takaisin paljaaseen neulaan ikään kuin kauhomalla.

- Varmista, että neula on painettu kokonaan ulomman suojuksen sisään.



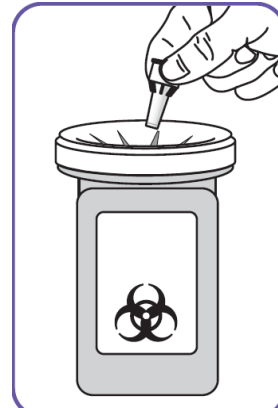
19. Kierrä neulan ulompi suojuus auki (kynän neulan ollessa sisällä) vastapäivään pitäen samalla sylinteriampullista kiinni.

- Älä jaa kynääsi tai kynän neuloja kenenkään kanssa. Saatat tartuttaa muihin infektion tai saatat saada infektio tartunnan muilta.



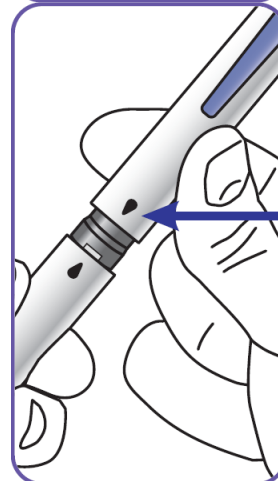
20. Hävitä käytetty neula puhkaisun kestäväan terävien esineiden keräysastiaan.

Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, kuinka täysinäinen puhkaisun kestävä terävien esineiden keräysastia hävitetään asianmukaisesti.



21. Kiinnitä kynän korkki jälleen kynään.

- Sylinteriampullin täytyy olla kiinnitettynä kynään, ennen kuin voit kiinnittää kynän korkin.
- Tarkista että taskuklipsi on linjassa kynässä olevan liuskan kanssa.
- Paina korkki ja kynä yhteen kunnes kuuluu klik-ääni.



22. Laita Natpar-kynä jääkaappiin.

Kuinka lääke säilytetään

Natpar-sylinteriampullit ja kaikki kynät, jotka sisältävät sekoitetun sylinteriampullin, on aina säilytettävä jääkaapissa (2°C – 8°C).

- Sylinteriampulli **EI SAA** jäättyä.
- **ÄLÄ** käytä sylinteriampullia, joka on jäätynyt.
- Hävitä kaikki sekoitetut yli 14 päivää vanhemmat sylinteriampullit.