

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Natpar 25 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 50 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 75 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 100 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Natpar 25 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 25 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA)* í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 350 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

Natpar 50 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 50 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA)* í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 700 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

Natpar 75 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 75 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA)* í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 1050 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

Natpar 100 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA)* í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 1400 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

*Kalkkirtilshormón (rDNA), sem framleitt er í *E. coli* með raðbrigða DNA-tækni, er það sama og í 84 amínósýruröð í innrænu kalkkirtilshormóni manna.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur 0,32 mg af natríumi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt og leysirinn tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Natpar er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan kalkvakaskort sem ekki verður stjórnað með viðunandi hætti með hefðbundinni meðferð einni saman.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Almennt

Meðferð skal vera undir eftirliti læknis eða annars hæfs heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af umsjón með sjúklingum með kalkvakaskort.

Markmið meðferðar með Natpar er að ná stjórn á kalkþéttni í blóði og draga úr einkennum (sjá einnig kafla 4.4). Takmark ákjósanlegustu niðurstaða mælinga á kalsíum-fosfat efnaskiptum skal vera samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum um meðferð við kalkvakaskorti.

Áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð með Natpar stendur:

- Gangið úr skugga um að 25-OH D-vítamínþirgðir séu nægar.
- Gangið úr skugga um að magnesíum í sermi sé innan viðmiðunarmarka.

Skammtar

Upphaf meðferðar með Natpar

1. Hefjið meðferð með 50 míkrogrömmum einu sinni á dag með inndælingu undir húð á læri (skiptið um læri á hverjum degi). Ef kalsíum í sermi fyrir gjöf er $>2,25$ mmól/l má íhuga 25 míkrogramma upphafsskammt.
2. Hjá sjúklingum sem nota virkt D-vítamín skal lækka skammtinn af virku D-vítamíni um 50% ef magn kalsíums í sermi fyrir gjöf er yfir 1,87 mmól/l.
3. Hjá sjúklingum sem nota kalkviðbót skal viðhalda skammti kalkviðbótarinnar.
4. Mælið kalsíum í sermi fyrir gjöf innan 2 til 5 daga. Ef kalsíum í sermi fyrir gjöf er lægra en 1,87 mmól/l eða hærra en 2,55 mmól/l skal endurtaka þá mælingu næsta dag.
5. Aðlagið skammtinn af virku D-vítamíni eða kalsíumviðbót eða hvoru tveggja byggt á kalsíumgildi í sermi og klínísku mati (þ.e. merkjum og einkennum um blóðkalsíumlækkun eða blóðkalsíumhækkun). Hér fyrir neðan eru leiðbeinandi breytingar á skömmtum Natpar, viðbótarskammti af virku D-vítamíni og kalsíumi á grundvelli sermisþéttni kalsíums:

Kalsíum í sermi fyrir gjöf	Aðlaga fyrst	Aðlaga í öðru lagi	Aðlaga í þriðja lagi
	Natpar	Form virks D-vítamíns	Kalsíumviðbót
Yfir efri eðlilegum mörkum (ULN) (2,55 mmól/l)*	Íhugið að minnka eða hætta Natpar og endurmeta með því að mæla kalsíum í sermi	Minnka eða hætta**	Minnka
Hærra en 2,25 mmól/l og lægra en efri eðlileg mörk (2,55 mmól/l)*	Íhugið minnkun	Minnka eða hætta**	Engin breyting, eða minnka ef gjöf á virku D-vítamíni hefur þegar verið hætt fyrir þetta útrunarskref
Lægra en eða jafnt og 2,25 mmól/l og hærra en 2 mmól/l	Engin breyting	Engin breyting	Engin breyting
Lægra en 2 mmól/l	Íhugið að hækka eftir að minnsta kosti 2-4 vikur með stöðugum skammti	Hækka	Hækka

*Gildi efri eðlilegra marka kann að vera breytilegt eftir rannsóknarstofu
**Hætta gjöf hjá sjúklingum sem fá lægsta mögulega skammt

6. Endurtakið skref 4 og 5 þar til sermisþéttni kalsíums fyrir gjöf er innan markanna 2,0-2,25 mmól/l, gjöf á virku D-vítamíni hefur verið hætt og kalsíumviðbót nægir til að mæta daglegri þörf.

Aðlögun Natpar skammta eftir upphafstímabil

Fylgjast verður með sermisþéttni kalsíums meðan á títrun standur (sjá kafla 4.4).

Hækka má skammt Natpar um 25 míkrogrömm í einu á um það bil 2 til 4 vikna fresti, allt að 100 míkrogramma hámarksskammti á dag. Títrun niður á við að minnst 25 míkrogrömmum má gera hvenær sem er.

Mælt er með að mæla albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi 8-12 klst. eftir gjöf Natpar skammts. Ef kalsíummagn eftir gjöf er >efri eðlileg mörk, þá á fyrst að minnka virkt D-vítamín og kalsíumviðbót og fylgjast með framgangi. Endurtaka skal mælingar kalsíums í sermi fyrir og eftir skömmun og ganga úr skugga um að það sé innan viðunandi marka áður en títrun í hærri skammt er íhuguð. Ef kalsíum í sermi eftir gjöf er áfram >efri eðlileg mörk, skal draga enn frekar úr inntöku kalsíumviðbótar eða hætta henni (sjá einnig aðlögunartöflu undir *Upphaf meðferðar með Natpar*).

Minnta skal skammtinn af Natpar við allar skammtastærðir af Natpar, ef albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi eftir gjöf er hærri en efri eðlileg mörk og hætt hefur verið við alla inntöku virks D-vítamíns og kalsíums, eða ef fram koma einkenni sem gefa til kynna blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4).

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist, verður að gefa Natpar eins fljótt og hægt er og gefa verður viðbótarskammta af kalsíumi og/eða virku D-vítamíni byggt á einkennum um blóðkalsíumlækkun.

Meðferð stöðvuð eða henni hætt

Ef meðferð með Natpar er skyndilega stöðvuð eða henni hætt getur það leitt til alvarlegrar blóðkalsíumlækkunar. Ef meðferð með Natpar er hætt tímabundið eða varanlega verður að hafa eftirlit með kalsíumþéttni í sermi og aðlaga, eftir þörfum, skammta kalsíums og/eða virks D-vítamíns (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Sjá kafla 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skertrar nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 80 ml/mín.). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skertrar lifrastarfsemi (heildarskor 7 til 9 á Child-Pugh kvarðanum). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Natpar hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Natpar hentar vel til þess að sjúklingar gefi sér sjálfir lyfið. Sjúklingar þurfa að fá þjálfun um rétta aðferð við inndælingu hjá þeim sem ávísar lyfinu eða hjúkrunarfræðingi, einkum við fyrstu notkun.

Hvern skammt skal gefa með inndælingu undir húð einu sinni á dag til skiptis í hvort læri.

Fyrir leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir lyfjagjöf og notkun lyfjapennans, sjá kafla 6.6 og leiðbeiningarnar á fylgiseðlinum.

Natpar má ekki gefa í bláæð eða í vöðva.

4.3 Frábendingar

Natpar er ekki ætlað sjúklingum:

- með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- sem fá eða hafa áður fengið geislameðferð á beinagrind
- með illkynja sjúkdóma í beinagrind eða meinvörp í beinum
- sem eru í upphafi í aukinni hættu á að fá beinsarkmein eins og sjúklingar með Pagetssjúkdóm í beinum og arfgenga sjúkdóma
- með óútskýrða hækkun beina sértæks alkalí-fosfatasa
- með sýndarkalkvakaskort.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Markmiðið með Natpar meðferð er að ná 2,0-2,25 mmól/l sermisþéttni kalsíums fyrir gjöf og <2,55 mmól/l sermisþéttni kalsíums 8-12 klst. eftir gjöf.

Eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur

Fylgjast verður með magni kalsíums í sermi fyrir gjöf og í sumum tilvikum magni kalsíums í sermi eftir gjöf á meðan á meðferð með Natpar stendur (sjá kafla 4.2). Í klínískri fjölsetra prófun voru albúmín-leiðrétt gildi kalsíums í sermi (ACSC) 6-10 klst. eftir gjöf að meðaltali 0,25 mmól/l hærri en gildin fyrir gjöf, hámarksaukning sem varð vart við var 0,7 mmól/l. Verið getur að lækka þurfi kalsíum, D-vítamín eða Natpar skammta ef vart verður við blóðkalsíumhækkun eftir gjöf, jafnvel þó kalsíumþéttni fyrir gjöf sé ásættanleg (sjá kafla 4.2).

Blóðkalsíumhækkun

Tilkynnt var um blóðkalsíumhækkun í klínískum rannsóknum á Natpar. Algengt var að blóðkalsíumhækkun kæmi fram á títrunartímanum, á meðan skammtar af kalsíumi til inntöku, virku D-vítamíni og Natpar voru aðlagðir. Lágmarka má blóðkalsíumhækkun með því að fylgja ráðlögðum skömmtun, upplýsingum sem fram koma við eftirlit og með því að spyrja sjúklinga um einkenni blóðkalsíumhækkunar. Ef upp kemur alvarleg blóðkalsíumhækkun (>3,0 mmól/l eða yfir eðlileg efri mörk með einkennum), skal íhuga vökvagjöf og stöðva gjöf Natpar, kalsíums og virks D-vítamíns tímabundið þar til kalsíum í sermi er aftur komið innan eðlilegra marka. Íhuga skal síðan að gefa aftur Natpar, kalsíum og virkt D-vítamín í lægri skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Blóðkalsíumlækkun

Tilkynnt var um blóðkalsíumlækkun, sem er algengt einkenni um kalkvakaskort, í klínískum rannsóknum með Natpar. Flest tilvik blóðkalsíumlækkunar í klínískum rannsóknum voru væg til miðlungi alvarleg. Tilkynnt hefur verið um verulega blóðkalsíumlækkun eftir markaðssetningu lyfsins, þ.m.t. tilvik sem

leiddu til krampa, hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Natpar. Hættan á alvarlegri blóðkalsíumlækkun er mest eftir að gjöf Natpar er stöðvuð, skammtur hefur gleymst eða notkun lyfsins er hætt, en hún getur komið fram hvenær sem er. Ef Natpar meðferð er hætt tímabundið eða varanlega verður samhliða að hafa eftirlit með sermisþéttni kalsíums og hækka, eftir þörfum, skammta kalsíums og/ eða virks D-vítamíns. Lágmarka má blóðkalsíumlækkun með því að fylgja ráðlögðum skömmtun, upplýsingum sem fram koma við eftirlit og með því að spyrja sjúklinga um einkenni um blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Samhliða notkun með hjartaglykósíðum

Blóðkalsíumhækkun af hvaða orsökum sem er getur aukið hættu á digitaliseitrun. Hjá sjúklingum sem nota Natpar samhliða hjartaglykósíðum (eins og dígoxín eða dígitoxín) verður að fylgjast með magni kalsíums í sermi og hjartaglykósíðs og fylgjast með hvort sjúklingar fái merki eða einkenni um digitaliseitrun (sjá kafla 4.5).

Alvarlegur nýrna- eða lifrarsjúkdómur

Nota skal Natpar með varúð hjá sjúklingum með alvarlegan nýrna- eða lifrarsjúkdóm vegna þess að þeir hafa ekki verið metnir í klínískum rannsóknum.

Notkun hjá ungu fólki

Nota á Natpar með varúð hjá ungu fólki með opnar vaxtarlínur þar sem þessir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá beinsarkmein (sjá kafla 4.3).

Notkun hjá öldruðum sjúklingum

Klínískar rannsóknir á Natpar náðu ekki til nægilegs fjölda einstaklinga 65 ára og eldri til að ákvarða hvort svörun hjá þessum einstaklingum sé ólík svörun yngri einstaklinga.

Minnkun svörunar

Hækkunaráhrif Natpar á kalsíum kunna að minnka þegar frá líður hjá sumum sjúklingum. Fylgjast skal með svörun sermisþéttni kalsíums við gjöf Natpar með reglulegu millibili til að greina þetta og íhuga greiningu minnkunar svörunar.

Ef sermisþéttni 25-OH D-vítamíns er lágt gætu viðeigandi viðbótarskammtar endurheimt svörun kalsíums í sermi við Natpar gjöf (sjá kafla 4.2).

Þvagsteinamyndun

Natpar hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með þvagsteinamyndun. Nota skal Natpar með varúð hjá sjúklingum með virka eða nýlega þvagsteinamyndun, þar sem það getur valdið því að ástandið versni.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem taka Natpar. Ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið bráðaofnæmi, mæði, ofsabjúgur, ofsakláði, útbrot o.s.frv. Ef merki eða einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal hætta meðferð með Natpar og meðhöndla ofnæmisviðbrögðin með hefðbundinni meðferð. Hafa eftirlit með sjúklingnum þar til merkin og einkennin ganga til baka (sjá kafla 4.3 og 4.8). Fylgjast skal með blóðkalsíumlækkun ef notkun Natpar er hætt (sjá kafla 4.2).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Magn kalsíums í sermi hefur áhrif á verkun hjartaglykósíða á samdráttarkraft hjartavöðvans. Samhliða notkun Natpar og hjartaglykósíða (þ.e. dígoxín eða dígitoxín) getur aukið næmi sjúklinga á að fá digitaliseitrun ef fram kemur blóðkalsíumhækkun. Engin rannsókn á milliverkunum á milli lyfja hefur verið gerð á hjartaglykósíðum og Natpar (sjá kafla 4.4).

Þegar um er að ræða lyf sem hafa áhrif á magn kalsíums í sermi (t.d. litíum, þíasíð) skal fylgjast með magni kalsíumþéttni í sermi hjá sjúklingum.

Samtímis gjöf alendrónsýru og Natpar getur dregið úr kalsíumsparandi áhrifum, sem getur truflað að þéttni kalsíums í sermi komist í eðlilegt horf. Samhliða notkun Natpar með tvífosfónötum er ekki ráðlögð.

Natpar er prótein sem hvorki hefur áhrif á efnaskipti né hamlar frymisagnarensímum í lifur sem sjá um umbrot lyfja (t.d. cýtókróm P450 isóensímum). Natpar er ekki próteinbundið og hefur lítið dreifingarrúmmál.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Natpar á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir konur á meðgöngu eða á þroska fósturs. Taka verður ákvörðun um hvort hefja eigi eða hætta við meðferð með Natpar á meðgöngu með tillit til þekktrar áhættu af meðferðinni á móti ávinningi hennar fyrir konuna.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Natpar skilst út í brjóstamjól.

Fyrirliggjandi lyfjafræðilegar upplýsingar í dýrum sýna að Natpar skilst út í móðurmjól (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Natpar.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Natpar á frjósemi manna. Upplýsingar úr dýrarannsóknnum benda ekki til áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Natpar hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem einkenni frá taugakerfi geta verið merki um kalkvakaskort sem ekki hefur náðst stjórn á, skal ráðleggja sjúklingum með truflanir í hugsun eða athygli að forðast akstur og notkun véla þar til einkennin eru liðin hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Natpar voru blóðkalsíumhækkun, blóðkalsíumlækkun og þau klínísku einkenni sem þeim fylgja, meðal annars höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, náladofi, minnkað snertiskyn og aukinn útskilnaður kalsíums í þvagi. Í klínískum rannsóknum

voru þessar aukaverkanir yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar og skammvinnar og voru meðhöndlaðar með aðlögun á skömmtum Natpar, kalsíums og/eða D-vítamíns (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Natpar í samanburðarrannsókn með lyffleysu og eftir markaðssetningu lyfsins koma fram hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Allar aukaverkanir sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins eru skáletraðar.

Líffæraflokkur	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð, (mæði, ofsabjúgur, ofsakláði, útbrot)
Efnaskipti og næring	blóðkalsíumhækkun, blóðkalsíumlækkun	magnesiúmlækkun [†] , stjarfi [†]	
Geðræn vandamál		kvíði [†] , svefnleysi*	
Taugakerfi	höfuðverkur ^{*,†} , minnkað snertiskyn [†] , náladofi [†]	svefnhöfgi*	
Hjarta		hjartsláttarónot ^{*,†}	
Æðar		háþrýstingur*	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		hósti [†]	
Meltingarfæri	niðurgangur ^{*,†} , ógleði [†] , uppköst*	verkur í efra kviðarholi*	
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkir [†] , vöðvakrampar [†]	vöðvakippir [†] , verkir í stoðkerfi [†] , vöðvaverkir [†] , verkir í hálsi [†] , verkir í útlimum	
Nýru og þvaggfæri		aukið kalsíum í þvagi*, aukin tíðni þvaglata [†]	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		þröttleysi*, brjóstverkur [†] , þreyta, viðbrögð á stungustað, þorsti*	
Rannsóknarniðurstöður		jákvæð mótefni gegn kalkkitlahormóni, lækkað 25-hýdroxýkól ekalsíferól í blóði [†] , lækkað D-vítamín	

*Merki og einkenni sem kunna að vera tengd blóðkalsíumhækkun sem fram kom í klínískum rannsóknum.

†Merki og einkenni sem kunna að vera tengd blóðkalsíumlækkun sem fram kom í klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Bæði blóðkalsíumhækkun og blóðkalsíumlækkun voru algengar á skammtaaðlögunartímabilinu. Hættan á alvarlegri blóðkalsíumlækkun var mest eftir að gjöf Natpar var hætt. Tilkynnt hefur verið um blóðkalsíumlækkun eftir markaðssetningu lyfsins sem leiddi til krampa (sjá kafla 4.4).

Viðbrögð á stungustað

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu fundu 9,5% (8/84) sjúklinga sem fengu meðferð með Natpar og 15% (6/40) sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir viðbrögðum á stungustað, sem öll voru væg eða miðlungi alvarleg.

Ónæmingargeta

Í samræmi við hugsanlega ónæmingareiginleika lyfja sem innihalda peptíð, getur gjöf Natpar kallað fram myndun mótefna. Í rannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum með kalkvakaskort var tíðni mótefna gegn kalkkirtilhormóni (PTH) 8,8% (3/34) og 5,9% (1/17) hjá sjúklingum sem fengu gjöf á 50 til 100 míkrogrömmum af Natpar eða lyfleysu undir húð einu sinni á dag í 24 vikur, í þessari röð.

Í öllum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með kalkvakaskort eftir meðferð með Natpar í allt að 7,4 ár var tíðni ónæmingargetu 16/87 (18,4%) og virtist ekki aukast með tímanum. Þessir 16 sjúklingar höfðu lága títra af mótefnum gegn PTH og af þeim urðu 12 síðar neikvæðir með tilliti til mótefna. Þessi sýnilega skammvinna mótefnamyndun gegn PTH er líklega vegna lágra títra. Tveir þessara sjúklinga voru með mótefni með hlutleysandi virkni. Þessir sjúklingar viðhéldu klínískri svörun án merkja um ónæmistengdar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ofskömmtn getur valdið blóðkalsíumhækkun, en einkenni hennar geta m.a. verið hjartsláttarónot, breytingar á hjartalínuriti, lágþrýstingur, ógleði, uppköst, svimi og höfuðverkur. Alvarleg blóðkalsíumhækkun getur verið lífshættulegt ástand sem krefst tafarlausrar læknishjálp og nákvæms eftirlits (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf sem verka á kalsíumjafnvægi líkamans, paratýróíðhormón og hliðstæður, ATC-flokkur: H05AA03

Verkunarháttur

Innrænt kalkkirtilhormón (PTH) seytist frá kalkkitlum sem pólýpeptíð sem samanstendur af 84 amínósýrum. PHT verkar í gegnum viðtaka kalkkirtilhormóns á yfirborði frumna, sem er að finna í beinum, nýrum og taugavef. Viðtakar kalkkirtilhormóns tilheyra flokki G-tengdra próteinviðtaka.

PTH hefur fjölbreytta og mikilvæga lífeðlisfræðilega virkni, m.a. er lykilhlutverk þess að tempra þéttni kalsíums og fosfats í sermi innan við nákvæmlega stýrðu þéttnibili, stjórna útskilnaði kalsíums og fosfats um nýru, virkja D-vítamín og viðhalda eðlilegri endurnýjun beina.

Natpar er framleitt í *E. coli* með raðbrigða DNA-tækni og er það sama og í 84 amínósýru röðinni í innrænu kalkkirtilhormóni manna.

Lyfhrif

PTH (1-84) er helsti jafnvægisstillir kalsíums í plasma. Í nýrum eykur PTH (1-84) endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum og stuðlar að útskilnaði fosfats.

Heildaráhrif PTH eru að auka sermispéttni kalsíums, draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og lækka sermispéttni fosfats.

Natpar er með sömu megin amínósýruröðina og innrænt kalkkirtilshormón og gert er ráð fyrir að það hafi sömu lífeðlisfræðilegu virkni.

Verkun og öryggi

Upplýsingar um öryggi og klínísk virkni Natpar hjá fullorðnum með kalkvakaskort eru fengnar úr einni slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn. Í þessum rannsóknum gaf sjúklingurinn sér sjálfur Natpar í skömmtum frá 25 til 100 míkrogrömmum með inndælingu undir húð.

Rannsókn 1 – REPLACE

Markmið þessarar rannsóknar var að viðhalda kalsíumpéttni í sermi með Natpar og á sama tíma draga úr eða koma í staðinn fyrir kalsíum og virkt D-vítamín til inntöku. Rannsóknin var 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var sjúklingum með langvinnan kalkvakaskort sem fengu kalsíum og virk form D-vítamíns (umbrotsefni D-vítamíns eða hliðstæður) slembiraðað til að fá Natpar (n=84) eða lyfleysu (n=40). Meðalaldurinn var 47,3 ár (á bilinu 19 til 74 ára), 79% voru konur. Sjúklingar höfðu verið með kalkvakaskort í að meðaltali 13,6 ár.

Við slembiröðun var skammtur af virku formi D-vítamíns lækkaður um 50% og sjúklingum var úthlutað að fá Natpar 50 míkrogrömm á dag eða lyfleysu. Slembiröðuninni var fylgt eftir með 12- vikna skammtaöðlgun með Natpar og 12- vikna gjöf á viðhaldsskammti af Natpar.

Níutíu prósent sjúklinga sem var slembiraðað luku 24 vikna meðferð.

Í verkunargreiningunni var litið á einstaklinga sem uppfylltu þrjá þætti í þriggja liða svörunarviðmiðunum sem svarendur. Svarandi var skilgreindur með því að nota samsettan aðalendapunktur verkunar með a.m.k. 50% lækkun frá skammtinum með virku D-vítamíni við upphafsgildi OG a.m.k. 50% lækkun frá upphafsgildi í inntöku kalsíums OG albúmín-leiðrétt sermispéttni kalsíums var viðhaldið eða var orðið eðlilegt miðað við upphafsgildi ($\geq 1,875$ mmól/l) og fór ekki yfir efri mörk eðlilegra rannsóknaniðurstaðna.

Í lok meðferðar náðu 46/84 sjúklingar (54,8%) sem fengu Natpar aðalendapunktinum samanborið við 1/40 (2,5%) þeirra sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$).

Í viku 24 voru 34/79 (43%) Natpar sjúklingar sem luku rannsókninni óháðir meðferð með virku D-vítamíni og fengu ekki meira en 500 mg af kalsíumsítrati, samanborið við 2/33 (6,1%) sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$).

Sextíu og níu prósent (58/84) sjúklinga sem var slembiraðað til að fá Natpar sýndu lækkun á inntöku kalsíums um $\geq 50\%$ samanborið við 7,5% (3/40) sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu. Meðal hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi í kalsíuminntöku var -51,8% (SD 44,6) hjá sjúklingum sem fengu Natpar samanborið við 6,5% (SD 38,5) hjá lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Auk þess sýndu 87% (73/84) sjúklinga sem fengu meðferð með Natpar fram á $\geq 50\%$ lækkun á inntöku virks D-vítamíns á móti 45% (18/40) í lyfleysuhópnum.

Rannsókn 2 – RACE

Rannsókn 2 er langtíma, opin framhaldsrannsókn sem stóð í sex ár, með daglegum skömmtum af Natpar undir húð hjá þátttakendum með kalkvakaskort sem höfðu áður lokið við rannsóknir með Natpar.

Þátttakendur í rannsókninni voru samtals 49. Þátttakendur fengu skammtana 25 míkrogrömm, 50 míkrogrömm, 75 míkrogrömm eða 100 míkrogrömm/dag í allt að u.þ.b. 72 mánuði (að meðaltali í 2.038 daga [$\sim 5,6$ ár]). Lágmarkstími útsetningar fyrir Natpar var 41 dagur og hámarkstími var 2.497 dagar ($\sim 6,8$ ár).

Aðalendapunktur verkunar náðist hjá 61,2% (30/49) þátttakenda við lok meðferðar, en hann var skilgreindur sem albúmín-leiðrétt heildarþéttni kalsíums í sermi sem náði eðlilegum mörkum eða var viðhaldið miðað við upphafsgildi og fór ekki yfir efri mörk eðlilegra gilda; $\geq 50\%$ lækkun frá upphafsgildi eða ≤ 500 mg af kalsíumuppbót á sólarhring; og $\geq 50\%$ lækkun frá upphafsgildi eða $\leq 0,25$ míkrogr af kalsitríóluppbót á sólarhring.

Niðurstöðurnar sýna fram á varanleika lífeðlisfræðilegra áhrifa Natpar á 72 mánaða tímabili, þ.m.t. viðhald á meðal albúmín-leiðréttar sermisþéttni kalsíums ($n=49$; 2,09 (SD 0,174) mmól/l í upphafi; $n=38$; 2,08 (SD 0,167) mmól/l eftir 72 mánuði), lækkun á fosfati í sermi ($n=49$; 1,56 (SD 0,188) mmól/l í upphafi; $n=36$; 1,26 (SD 0,198) mmól/l eftir 72 mánuði) og viðhald á eðlilegu margfeldi kalsíum-fosfats ($< 4,4$ mmól²/l²) fyrir alla þátttakendur ($n=49$ í upphafi, $n=36$ eftir 72 mánuði).

Langtímaáhrifin voru meðal annars minnkaður meðalútskilnaður kalsíums í þvagi að eðlilegu bili ($n=48$; 8,92 (SD 5,009) mmól/sólarhring í upphafi; $n=32$; 5,63 (SD 3,207) mmól/sólarhring eftir 72 mánuði) og stöðugleiki á eðlilegu meðalmagni kreatíníns í sermi ($n=49$; 84,7 (SD 18,16) míkromól/l í upphafi; $n=38$; 78,2 (SD 18,52) míkromól/l eftir 72 mánuði). Að auki hélst steinefnaþéttni í beinum eðlileg.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Natpar hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við kalkvakaskorti (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Natpar eftir gjöf undir húð í læri hjá einstaklingum með kalkvakaskort voru þau sömu og fram komu hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf sem fengu kalkkirtilshormón í læri og kvið.

Frásög

Heildaraðgengi Natpar gefið undir húð var 53%.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð var Natpar með dreifingarrúmmálið 5,35 l við jafnvægi.

Umbrot

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa sýnt fram á að úthreinsun Natpar fer aðallega fram í lifur og í minna mæli í nýrum.

Brotthvarf

Í lifur er stærsti hluti óskerta kalkkirtilshormónsins klofinn niður af katepsínunum. Í nýrum eru óskert kalkkirtilshormón og C-terminal brot hreinsuð með gauklasíun.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Kalkkirtilshormón (rDNA) var metið í opinni lyfjahvarfa-/lyfhrifarannsókn (PK/PD study) þar sem 7 sjúklingar með kalkvakaskort fengu stakan skammt með 50 og 100 míkrogömmum undir húð með 7-daga útskolunartímabili milli skammta.

Hámarksþéttni í plasma (meðalgildi T_{max}) Natpar verður innan 5 til 30 mínútna og annað yfirleitt minna hámark eftir 1 til 2 klukkustundir. Sýnilegur lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) var 3,02 fyrir 50 míkrogamma skammtinn og 2,83 klst. fyrir 100 míkrogamma skammtinn. Hámarksmeðalhækkun kalsíums í sermi, sem varð eftir 12 klst., var u.þ.b. 0,125 mmól/l með 50 míkrogamma skammtinum og 0,175 mmól/l með 100 míkrogamma skammtinum.

Ahrif á umbrot steinefna

Meðferð með Natpar eykur serumþéttni kalsíums hjá sjúklingum með kalkvakaskort og er þessi aukning skammtaháð. Eftir staka inndælingu kalkkirtilshormóns (rDNA) náði meðalgildi heildarkalsíums í sermi hámarki eftir 10 til 12 klukkustundir. Kalksvörunin helst í meira en 24 klst. eftir lyfjagjöf.

Útskilnaður kalsíums með þvagi

Meðferð með Natpar veldur minnkuðum útskilnaði kalsíums með þvagi um 13 og 23% (50 og 100 míkrogamma skammtar, í þessari röð) þar til lágmarki er náð á 3 til 6 klst., þegar sömu þéttni og fyrir skammtagjöf er náð eftir 16 til 24 klst.

Fosfat

Eftir inndælingu Natpar, lækkar serumþéttni fosfats hlutfallslega við PTH (1-84) þéttni á fyrstu 4 klst. og það ástand varir í 24 klst. eftir inndælingu.

Virkt D-vítamín

1,25-(OH)₂D í sermi hækkar eftir stakan skammt af Natpar og nær hámarki eftir u.þ.b. 12 klst. og fer aftur nálægt upphafsgildi eftir 24 klst. Meiri hækkun 1,25-(OH)₂D þéttni í sermi kom fram með 50 míkrogamma skammtinum heldur en með 100 míkrogamma skammtinum, líklega vegna beinnar hömlunar kalsíums í sermi á 25-hýdroxývítamín D-1-hýdroxýlasa ensími í nýrum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá einstaklingum sem ekki voru með kalkvakaskort var gerð hjá 6 körlum og 6 konum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkun 7-9 [stig B]) samanborið við samsvarandi hóp 12 einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Eftir stakan 100 míkrogamma skammt undir húð var meðalgildi C_{max} og upphafsgildisleiðrétt C_{max} 18% til 20% hærra hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu en hjá þeim sem voru með eðlilega starfsemi. Enginn augljós munur kom fram á blóðþéttni og tíma fyrir heildarkalsíumstyrk í sermi milli hópanna tveggja. Ekki er mælt með skammtaæðlun Natpar hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf eftir stakan 100 míkrogamma skammt af Natpar undir húð voru metin hjá 16 einstaklingum án skerðingar (kreatínínúthreinsun (CL_{cr}) >80 ml/mín) og 16 einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meðalhámarksþéttni (C_{max}) PTH eftir 100 míkrogrömm af Natpar hjá einstaklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CL_{cr} 30 til 80 ml/mín) var u.þ.b. 23% hærra en sú sem kom fram hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir PTH samkvæmt mælingu með AUC_{0-last} og upphafsgildis-leiðréttu AUC_{0-last} var u.þ.b. 3,9% og 2,5% hærri en fram kom hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, í þessari röð.

Á grundvelli þessara niðurstaðna er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CL_{cr} 30 til 80 ml/mín). Engar rannsóknir voru gerðar á sjúklingum í nýrnaskilun. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum liggja ekki fyrir.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Natpar náðu ekki til nægilegs fjölda einstaklinga 65 ára og eldri til að ákvarða hvort svörun hjá þessum einstaklingum sé ólík svörun yngri einstaklinga.

Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram milli kynja í REPLACE rannsókninni.

Þyngd

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg á grundvelli þyngdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, stökkbreytingum, eiturverkunum á frjósemi og almenna æxlun og staðbundnu þoli.

Rottur sem fengu sprautur með Natpar daglega í 2 ár höfðu skammtaháða ýkta beinmyndun og aukna tíðni æxla í beinum, þar á meðal beinsarkmeina, að öllum líkindum vegna verkunarháttar sem hafði ekki eiturverkun á erfðaefni. Vegna lífeðlisfræðilegs munar á beinum hjá rottum og mönnum er klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ekki þekkt. Engin tilvik beinsarkmeins hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Natpar hafði ekki neikvæð áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum, þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum eða þroska fyrir/eftir fæðingu hjá rottum. Lágmarksmagn af Natpar skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hjá öpum sem fengu daglega skammta undir húð í 6 mánuði jókst tíðni steinamyndunar í nýrnápíplum við útsetningu sem var 2,7 sinnum meiri en klínísk útsetning við hæsta skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Natríumklóríð

Mannítól

Sítrónusýrueinhýdrat

Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar)

Leysir

Metakresól

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blönduð lausn

Eftir blöndun hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar á meðan á notkun stendur í allt að 14 daga þegar hún er geymd í kæli ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) og í allt að 3 daga þegar hún er geymd utan kælis við hitastig allt að 25°C á 14 daga notkunartímabilinu.

Geymið lyfjapennann með blandaðri rörlykju vel lokaðan til varnar gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna í rörlykjuhúsinu í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tvíhólfa glerrörlykjan innan í rörlykjuhúsinu er úr gleri af gerð I með 2 brómóbútylgúmmítöppum og innsigli (ál) með brómóbútylgúmmínnisigh.

Natpar 25 míkrogrömm

Hver rörlykja í fjólubláu rörlykjuhúsinu inniheldur 350 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni sem stofn í fyrra hólfinu og 1000 míkrolítra af leysi í seinna hólfinu (samsvarar 14 skömmtum).

Natpar 50 míkrogrömm

Hver rörlykja í rauða rörlykjuhúsinu inniheldur 700 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni sem stofn í fyrra hólfinu og 1000 míkrolítra af leysi í seinna hólfinu (samsvarar 14 skömmtum).

Natpar 75 míkrogrömm

Hver rörlykja í grúa rörlykjuhúsinu inniheldur 1050 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni sem stofn í fyrra hólfinu og 1000 míkrolítra af leysi í seinna hólfinu (samsvarar 14 skömmtum).

Natpar 100 míkrogrömm

Hver rörlykja í bláa rörlykjuhúsinu inniheldur 1400 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni sem stofn í fyrra hólfinu og 1000 míkrolítra af leysi í seinna hólfinu (samsvarar 14 skömmtum).

Pakkningastærð: Askja með 2 rörlykjur.

Litirnir á öskjunni/rörlykjunni eru notaðir til að aðgreina mismunandi styrkleika:

25 míkrogrömm – fjólublár

50 míkrogrömm – rauður

75 míkrogrömm – grár

100 míkrogrömm – blár

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Kalkkirtilhormón (rDNA) er gefið með inndælingu með rörlykju í margnota lyfjapenna. Hvern penna má eingöngu nota fyrir einn sjúkling. Notað 31G x 8 mm nál við hverja inndælingu. Notið 31G x 8 mm nálar fyrir lyfjapenna. Eftir blöndun á vökvinn að vera litlaus og nánast án agna, ekki má nota kalkkirtilhormón (rDNA) ef blandaða lausnin er skýjuð, lituð eða ef hún inniheldur sjáanlegar agnir.

HRISTIÐ EKKI við eða eftir blöndun, hristingur getur valdið eðlisbreytingu á virka efniinu.

Lesið leiðbeiningarnar um notkun sem fylgja á fylgiseðlinum áður en margnota lyfjapenninn er notaður.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. apríl 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. febrúar 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að safna upplýsingum til lengri tíma um klíniska verkun og öryggi, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður rannsóknar byggðar á skráningu sjúklinga sem eru með kalkvakaskort og fá meðferð með NATPAR. Markaðsleyfishafi skal safna gögnum um klíniska ákveðna endapunkta (bein, kölkun í mjúkvef og nýrnastarfsemi), ásamt gögnum um aukinn kalsíumútskilnaði í þvagi og lífsgæði.	Markaðsleyfishafi skal gera áætlun um að skila reglulegum áfangaskýrslum um þýðið í áætluninni um áhættustjórnun.
Endanlega skýrslu um klínísku rannsóknina skal leggja fram fyrir:	31. desember 2035

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta enn frekar verkun og öryggi NATPAR við meðferð sjúklinga með langvinnan kalkvakaskort sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á með hefðbundinni meðferð einni saman, skal markaðsleyfishafi láta fara fram rannsókn með slembivali og samanburðarlyfi til að bera saman NATPAR við hefðbundna meðferð og við breytilega skammta samkvæmt samþykktu rannsóknaráætlun.	
Skýrslu um klínísku rannsóknina skal leggja fram fyrir:	31. desember 2026

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Natpar 25 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 50 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 75 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 100 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Kalkkirtilshormón (rDNA)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 25 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA) í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 350 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

Hver skammtur inniheldur 50 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA) í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 700 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

Hver skammtur inniheldur 75 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA) í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 1050 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

Hver skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA) í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Í hverri rörlykju eru 1400 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni (rDNA).

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, mannitol, sítrónusýrueinhýdrat, metakresól, natríumhýdroxíð (til pH-stillingar), vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

2 rörlykjur í rörlykjuhúsum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

Notið með blöndunarbúnaði, Natpar lyfjapenna, nálum fyrir lyfjapenna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fleygið blandaðri rörlykju eftir 14 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna í rörlykjuhúsinu í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILIÐFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á RÖRLYKJUHÚSI

1. HEITI LYFSINS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Natpar 25 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn, lausn
Natpar 50 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn, lausn
Natpar 75 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn, lausn
Natpar 100 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn, lausn
Kalkkirtilshormón (rDNA)
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

ÁMINNINGARTEXTI Á FLIPA (fylgir í pakkningunni)

Festið nálina á áður en lyfið er blandað
Sjá notkunarleiðbeiningar

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Natpar 25 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 50 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 75 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Natpar 100 míkrogrömm/skammt, stungulyfsstofn og leysir, lausn
Kalkkirtilshormón

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Natpar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Natpar
3. Hvernig nota á Natpar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Natpar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um notkun

1. Upplýsingar um Natpar og við hverju það er notað

Hvað er Natpar?

Natpar er hormónauppöt fyrir fullorðna með kalkkirtla sem eru ekki nægilega virkir, ástand sem kallast „kalkvakaskortur“.

Kalkvakaskortur er sjúkdómur af völdum lítils magns af kalkkirtilshormóni sem framleitt er í kalkkirtlum í hálsinum. Þetta hormón stýrir magni kalsíums og fosfats í blóði og í þvagi.

Ef þú ert með of lítið af kalkkirtilshormóni getur verið að þú sért með lágt kalsíum í blóði. Lágt kalsíum getur valdið einkennum víða í líkamanum, m.a. í beinum, hjarta, húð, vöðvum, nýrum, heila og taugum. Lista yfir einkenni lágs kalsíums er að finna í kafla 4.

Natpar er tilbúð form kalkkirtilshormóns sem hjálpar við að halda kalsíum- og fosfatþéttni í blóði og þvagi innan eðlilegra marka.

2. Áður en byrjað er að nota Natpar

Ekki má nota Natpar

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kalkkirtilshormóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert í eða hefur fengið geislameðferð á beinagrind
- ef þú ert með krabbamein í beinum eða önnur krabbamein sem hafa dreift sér í beinum
- ef þú ert í aukinni hættu á að fá krabbamein í beinum sem kallast beinsarkmein (til dæmis ef þú ert með Pagetssjúkdóm eða aðra beinsjúkdóma)
- ef blóðprufa sýnir að þú ert með óútskýrða hækkun á alkalífosfatasa tengda beinum
- ef þú ert með sýndarkalkvakaskort, sjaldgæft ástand þar sem líkaminn bregst ekki með viðunandi hætti við kalkkirtilshormóninu sem líkaminn framleiðir.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Natpar er notað.

Ef þú færð meðferð með Natpar, getur þú fengið aukaverkanir sem tengjast lítilli eða mikilli kalsíumpéttni í blóðinu (sjá kafla 4 til að fá upplýsingar um þessar aukaverkanir).

Þessar aukaverkanir eru líklegri til að koma fram:

- þegar þú notar Natpar í fyrsta sinn,
- ef þú breytir skammtinum af Natpar,
- ef þú missir af daglegri inndælingu,
- ef þú hætti að taka Natpar í stuttan tíma eða alfarið.

Verið getur að þú fái fleiri lyf til að meðhöndla eða koma í veg fyrir þessar aukaverkanir eða að þú verðir beðin(n) um að hætta að nota einhver lyf sem þú tekur. Þessi lyf eru m.a. kalsíum til inntöku eða D-vítamín.

Ef einkenni þín reynast alvarleg getur verið að læknirinn gefi þér frekari lyfjameðferð.

Læknirinn mun athuga kalsíummagnið hjá þér. Þú gætir þurft að breyta skammtinum af Natpar eða hætta í stuttan tíma inndælingu með Natpar.

Próf og athuganir

Læknirinn mun athuga hvernig þú svarar meðferðinni:

- á fyrstu 7 dögum frá því að meðferðin hófst og
- ef skammtinum er breytt.

Það verður gert með því að nota próf til að mæla kalsíumpéttnina í blóði eða þvagi. Læknirinn gæti sagt þér að breyta magninu af kalsíumi eða D-vítamíni sem þú tekur (á hvaða formi sem er, þar á meðal í kalsíumríkri fæðu).

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings áður en þú notar Natpar ef þú ert með nýrnasteina.

Börn og unglingar

Natpar má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Natpar

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, m.a.:

- dígoxín, einnig þekkt sem digitalis, hjartalýf
- lyf sem kallast bisfosfónöt og eru notuð til að meðhöndla beinþynningu eins og alendrónsýra
- lyf sem geta haft áhrif á kalsíumbéttina í blóðinu eins og litíum eða lyf sem eru notuð til að auka þvagmyndun (þvagræsilyf).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi Natpar á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að Natpar skiljist út í mjólk hjá rottum en ekki er þekkt hvort Natpar skiljist út í brjóstamjók hjá mönnum.

Læknirinn ákveður hvort hefja skuli meðferð með Natpar. Læknirinn mun einnig ákveða hvort þú ættir að halda áfram að taka Natpar ef þú verður þunguð á meðan þú notar það.

Ekki er þekkt hvort Natpar hafi áhrif á frjósemi.

Akstur og notkun véla

Natpar hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar getur kalkvakaskortur haft áhrif á getu þína til að einbeita þér. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu ekki aka eða nota vélar þar til hæfni þín til að einbeita þér hefur batnað.

Natpar inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Natpar

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun kenna þér að nota Natpar lyfjapennann.

Natpar er gefið undir húð með inndælingu á hverjum degi, með aðstoð lyfjapenna til að dæla lyfinu inn.

Margnota Natpar lyfjapenninn er kallaður Natpar penni eða penni í þessum fylgiseðli.

Skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er 50 míkrogrömm á dag.

- Hins vegar gæti læknirinn byrjað að gefa þér 25 míkrogrömm á dag byggt á niðurstöðu úr blóðprufu.
- Eftir 2 til 4 vikur gæti læknirinn aðlagð skammtinn.

Natpar skammturinn er mismunandi frá einum einstaklingi til annars. Sumir gætu þurft á bilinu 25 til 100 míkrogrömm af Natpar á dag.

Læknirinn gæti sagt þér að taka önnur lyf eins og kalsíum eða D-vítamín á meðan þú ert að taka Natpar. Læknirinn mun segja þér hversu mikið þú átt að taka á hverjum degi.

Hvernig nota á lyfjapennann

Lesið „**Kafla 7. Leiðbeiningar um notkun**“ í fylgiseðlinum áður en byrjað er að nota pennann.

Notið ekki pennann ef lausnin er skýjuð eða lituð eða ef hún inniheldur sjáanlegar agnir.

Áður en penninn er notaður í fyrsta sinn þarf að blanda lyfinu.

Þegar búið er að blanda lyfinu er Natpar penninn tilbúinn til notkunar og hægt er að dæla lyfinu undir húðina á lærinu. Dælið lyfinu inn í hitt lærið næsta dag og haldið áfram á gera þetta til skiptis.

Eindregið er mælt með því, í hvert sinn sem þú færð Natpar, að heiti og lotunúmer lyfsins sé skráð til þess að halda skráningu yfir notuð lotunúmer.

Hversu lengi skuli nota lyfið

Haltu áfram að nota Natpar eins lengi og læknirinn hefur sagt til um.

Ef notaður er stærri skammtur af Natpar en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fyrir slysi dælt inn meira en einum skammti af Natpar á einum degi skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Natpar

Ef gleymist að taka Natpar (eða ekki er hægt að dæla lyfinu inn á venjulegum tíma), skaltu framkvæma inndælinguna eins fljótt og hægt er en ekki dæla inn meira en einum skammti sama dag.

Taktu næsta skammt af Natpar á venjulegum tíma næsta dag. Þú gætir þurft að taka meiri kalsíumviðbót ef þú finnur fyrir einkennum um lágt kalsíum í blóði, sjá kafla 4 um einkennin.

Ekki á að dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Natpar

Ræddu við lækinn ef þú vilt hætta meðferð með Natpar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Eftirtaldar mögulega alvarlegar aukaverkanir geta komið fram við notkun Natpar:

- Mjög algengar: há kalsíumþéttni í blóði, sem getur komið oftast fram í upphafi meðferðar með Natpar.

- Algengar: lág kalsíumpéttni í blóði, þetta getur komið oftast fram þegar meðferð með Natpar er hætt skyndilega.

Einkenni tengd hárrí eða lágri kalsíumpéttni koma fram í listanum hér fyrir neðan. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana skaltu hafa strax samband við lækinn.

Aðrar aukaverkanir geta verið m.a:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur^{*,†}
- náladofi og doði í húð[†]
- niðurgangur^{*,†}
- ógleði og uppköst^{*}
- liðverkir^{*}
- vöðvakrampar[†]

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- taugaveiklun eða kvíði[†]
- svefnerfiðleikar (syfja á daginn eða erfiðleikar með svefn að nóttu til)^{*}
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur^{*,†}
- hár blóðþrýstingur^{*}
- hósti[†]
- magaverkur^{*}
- vöðvakippir eða krampar[†]
- verkur í vöðvum[†]
- verkur í hálsi[†]
- verkur í handleggjum og fótleggjum
- hækkað kalsíum í þvagi^{*}
- tíðari þvaglát[†]
- þreyta og þróttleysi^{*}
- brjóstverkur
- roði og verkur á íkomustað
- þorsti^{*}
- mótefni (sem ónæmskerfið framleiðir) fyrir Natpar
- í blóðprufum, lækinn getur séð lækkaða þéttni D-vítamíns og magnesíums[†]

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) svo sem: bólga í andliti, vörum, munni eða tungu; mæði; kláði; útbrot; ofsakláði
- krampar (flog) vegna of lítillar kalsíumpéttni í blóði[†]

^{*}Þessar aukaverkanir geta verið tengdar of mikilli kalsíumpéttni í blóði.

[†]Þessar aukaverkanir geta verið tengdar of lítilli kalsíumpéttni í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Natpar

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á röröskjunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir blöndun

- Geymið í kæli (2°C til 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið rörlykjuna í rörlykjuhúsinu í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun

- Geymið í kæli (2°C til 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið lyfjapennann með blandaðri rörlykju vel lokaðan í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má nota lyfið lengur en í 14 daga eftir blöndun.
- Ekki má nota lyfið ef það hefur ekki verið geymt á réttan hátt.
- Áður en ný nál er fest á Natpar lyfjapennann skal athuga hvort lausnin sé tær og litlaus. Alengt er að litlar loftbólur séu til staðar. Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, litað eða ef það inniheldur sjáanlegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Natpar inniheldur

Virka innihaldsefnið er kalkkirtilshormón (rDNA).

Það er fáanlegt í 4 mismunandi styrkleikum í rörlykjum (hver rörlykja inniheldur 14 skammta):

Natpar 25 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 25 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Natpar 50 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 50 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Natpar 75 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 75 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Natpar 100 míkrogrömm

Hver skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af kalkkirtilshormóni í 71,4 míkrolítra lausn eftir blöndun.

Önnur innihaldsefni í rörlykjunni (allir styrkleikar) eru:

Í stofninum:

- natríumklóríð
- mannítól
- sítrónusýrueinhýdrat

- natriúmhýdroxíð (til pH-stillingar)

Í leysinum:

- metakresól
- vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Natpar og pakkningastærðir

Hver rörlykja af Natpar inniheldur lyf sem stofn ásamt leysi til að búa til stungulyf, lausn. Rörlykjan er úrgleri með gúmmí-innsigli. Rörlykjan er í rörlykjuhúsi úr plasti.

Natpar er fáanlegt í pakkningu með 2 rörlykjum í rörlykjuhúsum.

Litur öskjunnar/rörlykjunnar sýnir styrkleika Natpar lyfsins:

Natpar 25 míkrogrömm/skammt
Fjólublá rörlykja.

Natpar 50 míkrogrömm/skammt
Rauð rörlykja.

Natpar 75 míkrogrömm/skammt
Grá rörlykja.

Natpar 100 míkrogrömm/skammt
Blá rörlykja.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

7. Leiðbeiningar um notkun

Þessi leiðarvísir er ætlaður til að hjálpa þér að undirbúa, dæla inn og geyma Natpar lyfjapennann.

Leiðbeiningunum er skipt í 5 skref

Lærðu að þekkja hluta Natpar lyfjapennans og Natpar lyfið
Undirbúningur og blöndun Natpar
Undirbúningur Natpar lyfjapennans
Daglegur skammtur gefinn
Hvernig á að geyma lyfið

Ef þú þarft aðstoð skaltu hvenær sem er hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Þú getur einnig haft samband við Takeda á medinfoEMEA@takeda.com.

Áður en byrjað er að nota Natpar

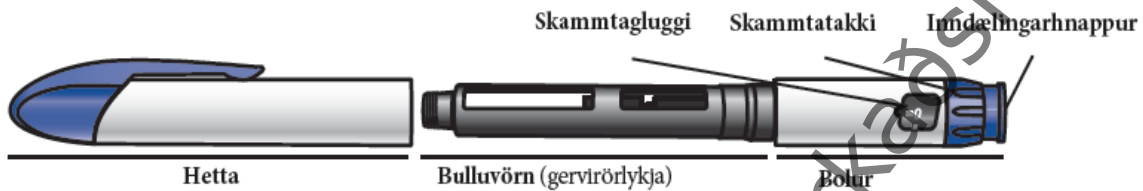
- EKKI nota Natpar lyfjapennann fyrr en lækinn eða hjúkrunarfræðingur hefur sýnt þér hvernig á að nota hann.
- Notaðu þessar leiðbeiningar um notkun í hvert sinn sem þú blandar lyfinu, undirbýrð lyfjapennann eða dælir lyfinu inn til þess að gleyma engu skrefi.
- Setja verður nýja nál á lyfjapennann á hverjum degi.
- Undirbúa skal nýja rörlykju á 14 daga fresti.
- EKKI má nota lyfið ef þú tekur eftir því að það er skýjað, litað eða ef það inniheldur sjáanlegar agnir.
- Geymdu hettuglasið alltaf í kæli (við 2°C – 8°C).
- EKKI má frysta rörlykjuna.
- EKKI nota rörlykju sem hefur verið fryst.
- Fargaðu öllum blönduðum rörlykjum sem eru eldri en 14 daga.
- Taktu skammtinn þinn aðeins einu sinni á dag.
- Til að hreinsa Natpar lyfjapennann skaltu þurrka ytra yfirborð hans með rökum klút. EKKI leggja pennann í vatn eða þvo eða hreinsa hann með neinum vökva.
- Fleygðu Natpar pennanum og notuðum nállum samkvæmt fyrirmælum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.
- Hægt er að endurnota Natpar pennann í allt að 2 ár.

Hlutar Natpar lyfjapennans og Natpar lyfið útskýrð

Lærðu að þekkja hluta Natpar lyfjapennans

Hlutar Natpar pennans

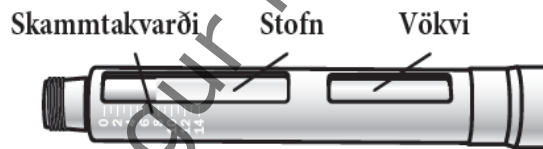
Athugið: Bulluvörnin (gervirörlykja) ver bulluna í flutningi frá verksmiðju. Fleygðu bulluvörnninni þegar þú ert tilbúin(n) að nota pennann.



Natpar rörlykjan

Natpar rörlykjan inniheldur lyfjastofn og leysi til að blanda saman við stofninn. Þú verður að blanda saman stofni og leysi í rörlykjunni áður en þú notar Natpar pennann.

- Hver rörlykja inniheldur **14** skammta.
- Skammtakvarði sýnir fjölda skammta sem eru eftir í rörlykjunni.



Annað sem til þarf:

Athugið: Sprittþurrkurnar, sprautunálarnar og stunguhelda ílátíð eru ekki hlutar af pakkanum. Minnismiðinn fyrir rörlykju er í þessum leiðbeiningum um notkun.

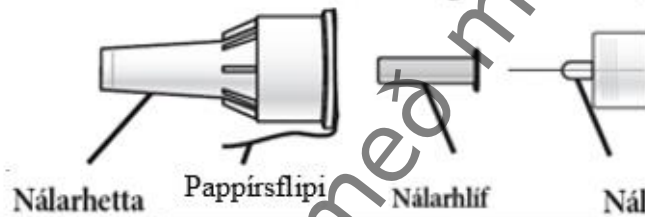


Minnismiði fyrir
rörlykju

Notið **sprittþurrkur** til að
hreinsa inndælingarsvæðið



Einnota nál (sundurgreindur leikning)



Blöndunarbúnaður



Undirbúningur og blöndun Natpar

Það þarf að blanda Natpar áður en hægt er að nota það. Þegar búið er að blanda lyfinu má geyma það í allt að **14** inndælingar (**14** skammta).

Ef þetta er í fyrsta sinn sem þú notar Natpar sjálf(ur), mun lækningurinn eða hjúkrunarfræðingur leiðbeina þér um hvernig blanda skuli Natpar rörlykjuna.

1. Þegar inndæling skammts er undirbúin skaltu gæta þess að taka Natpar rörlykjuna út úr kælinum.

Athugið: Þú skalt alltaf geyma rörlykjuna í kæli, nema þegar þú ert að undirbúa og dæla inn lyfinu.

- Þvoðu þér um hendurnar og þurrkaðu þær.
- Safnaðu saman því sem til þarf, meðal annars:
 - Blöndunarháldið
 - Nýja Natpar rörlykju út úr kælinum
 - Nýja einnota nál í pennann
 - Stunguhelt ílát
 - Blýant eða penna til að skrifa niður dagsetningar þegar þú blandar rörlykjuna
 - Minnismiða fyrir rörlykju (sem er að finna í þessum leiðbeiningum um notkun)
 - Natpar lyfjapenna til að dæla inn lyfinu
 - Þessar leiðbeiningar um notkun



2. Fylltu út dagsetningarnar á minnismiðanum fyrir rörlykju.

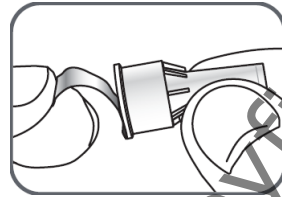
Minnismiði fyrir rörlykju

Leiðbeiningar:

- Tilgreindu daginn í dag í reitinn við „**Dagur blöndunar**“.
- Tilgreindu daginn eftir **14** daga frá því í dag í reitinn við „**Fleygja þann**“ (sami vikudagur, 2 vikum seinna).
- Fleygðu rörlykjunni á „Fleygja þann“ deginum jafnvel þótt það sé lyf eftir í rörlykjunni. Ekki nota rörlykjuna á „**Fleygja þann**“ deginum.
- Pennanál **verður** að vera fest á til að hægt sé að blanda nýja rörlykju.

Rörlykja 1	
Dagur blöndunar :	___/___/___
Fleygja þann:	___/___/___ (sama vikudag, 2 vikum síðar)
Rörlykja 2	
Dagur blöndunar :	___/___/___
Fleygja þann:	___/___/___ (sama vikudag, 2 vikum síðar)

3. Fjarlægðu pappírslipann af nálarhettunni.

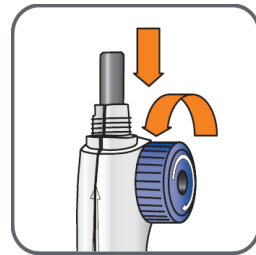


4. **Skrúfaðu pennanálina réttsælis á rörlykjuna.**

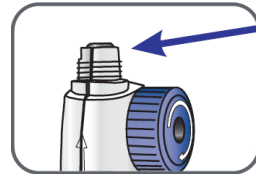
- Gættu þess að pennanálin sé bein og þétt á rörlykjunni (víðari brún nálarhettunnar verður að snerta „öxl“ rörlykjunnar).
- **Ekki** taka nálarhettuna eða hlífina af þar til þú ert tilbúin(n) að gefa þér lyfið.



5. Snúðu hjólinu á blöndunarbúnaðinum rangsælis til að færa bulluna niður ef hún er ekki nú þegar niðri.

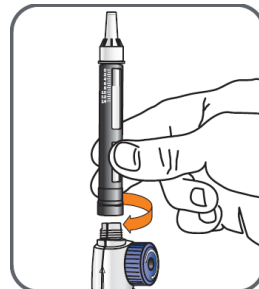


- Gættu þess að bullan í blöndunarbúnaðinum líti svona út (alveg dregin inn).



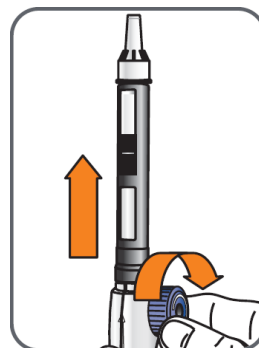
6. **Skrúfaðu Natpar rörlykjuna réttsælis á blöndunarbúnaðinn.**

- Nál lyfjapemans verður að vera tryggilega fest.



7. **Láttu nálarhettuna vísa upp** og snúðu hjólinu hægt réttsælis þar til tapparnir innan í rörlykjunni eru hættir að hreyfast **og þar til hjólið snýst frjáltslega.**

- Láttu nálina áfram vísa upp.
- **EKKI** halla blöndunarbúnaðinum.

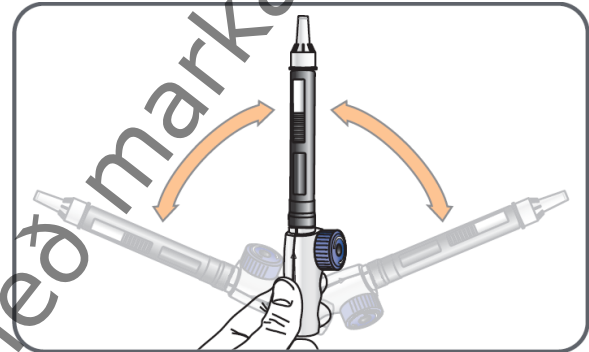


8. Gættu þess að tapparnir líti svona út og haldist saman.



9. Haltu blöndunarbúnaðinum með áfastri rörlykju þannig að nálin vísi upp og hallaðu rörlykjunni **varlega** til hliðanna (frá kl. 9 til kl. 3) um það bil 10 sinnum til að **leysa upp stofninn** sem er í rörlykjunni.

- **EKKI hrista rörlykjuna.**
- Gættu þess að nálin vísi upp.
- Leggðu blöndunarbúnaðinn frá þér með áfastri rörlykjunni og bíddu í 5 mínútur til að stofninn leysist alveg upp.

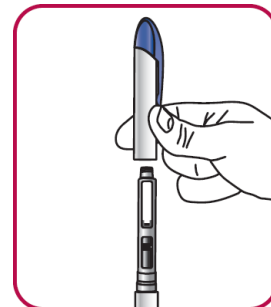


Athugaðu lausnina áður en þú **gefur þér hvern daglega skammt**. Ef lausnin er skýjuð, inniheldur sjáanlegar agnir eða er ekki litlaus eftir 5 mínútur, **máttu ekki nota lyfið. Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing**. Eðlilegt að litlar loftbólur sjáist.

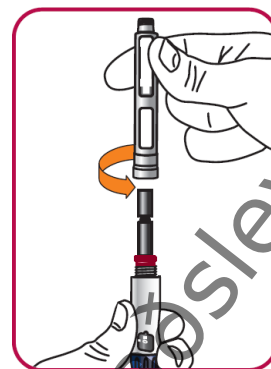
Natpar penninn undirbúinn

Þú þarft að undirbúa Natpar pennann **einu sinni** á 14 daga fresti.

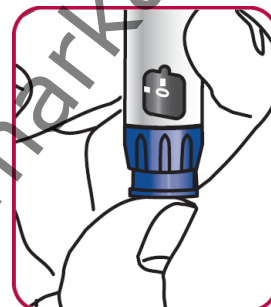
1. Taktu pennann upp og fjarlægðu hettuna. Geymdu hettuna til að nota seinna.



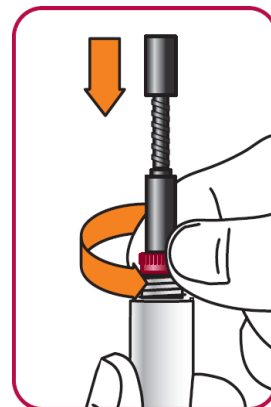
2. Skrúfaðu bulluvörnina (**gervirörlykja**) eða tómu rörlykjuna rangsælis úr og settu í stunguhelt ílát fyrir beitta hluti.



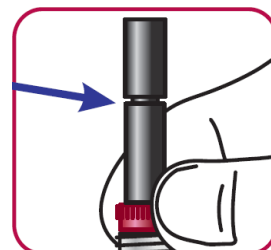
3. Ýttu á inndælingarhnappinn. Þú ættir að sjá „0“ bera við hakið í skammtaglugganum. Ef þú sérð „0“ ekki bera við, skaltu ýta á inndælingarhnappinn þar til það ber við.



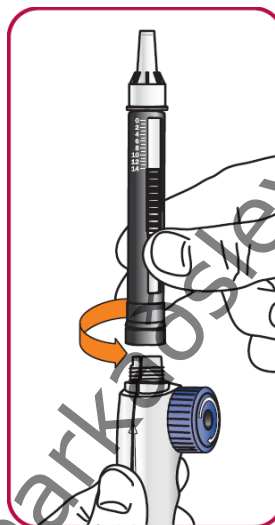
4. Færðu bulluna niður. Ef bullan er úti skaltu snúa dökkrauða hringnum rangsælis til að lækka hana. Ekki herða hringinn of mikið.



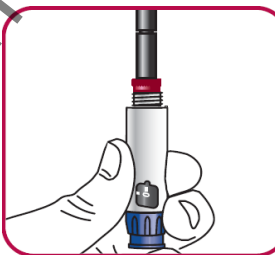
5. Athugaðu bulluna. Það á að vera smábíl á henni þegar hún er undirbúin rétt.



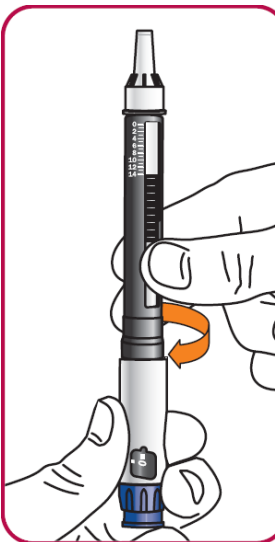
6. Skrúfaðu rörlykjuna rangsælis úr blöndunarbúnaðinum og legðu blöndunarbúnaðinn frá þér.



7. Settu rörlykjuna á pennann. Taktu pennabolinn upp og haltu honum þannig að bullan snúi beint upp.

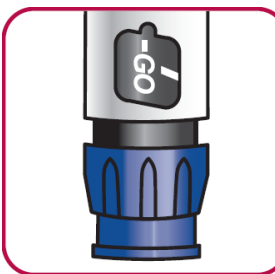


8. Láttu nálarhettuna benda upp og skrúfaðu rörlykjuna réttisælis á pennann þar til ekkert bil er á milli rörlykjunnar og pennans.

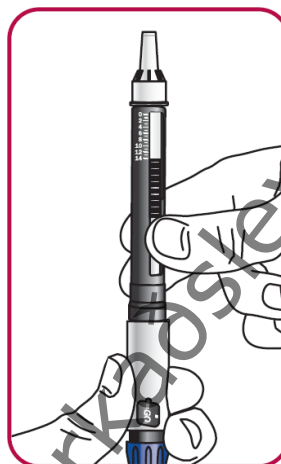


9. **Natpar penninn hlaðinn**

Snúðu skammtatakkanum réttisælis þar til „GO“ ber við hakið í skammtaglugganum.

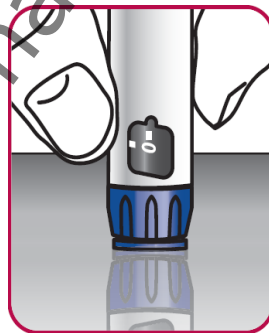


10. Haltu pennanum þannig að nálarhettan snúi upp.



11. Þrýstu inndælingarhnappnum niður á flatan flöt, t.d. borð, þar til „0“ ber við hakið í skammtaglugganum.

- Það er eðlilegt að 1 eða 2 dropar af vökva komi út úr nálinni í þessu skrefi.
- **Ekki** taka rörlykjuna með lyfinu út úr pennanum fyrir en á „Fleygja þann“ deginum eða þegar rörlykjan er tóm.
- Þú skalt hlaða pennann aðeins 1 sinni fyrir hverja nýja rörlykju.



Daglegur skammtur gefinn

ATHUGIÐ: Ef þú ert nýbúin(n) að blanda lyfið og undirbúa pennann og pennanálín er á, skaltu fara beint í hlutann „Áður en þú dælir inn dagskammtinum“ (6. skrefið í þessum kafla) til að sjá leiðbeiningar um hvernig á að dæla inn með Natpar pennanum. Ef þú þarft aðstoð skaltu hvenær sem er hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

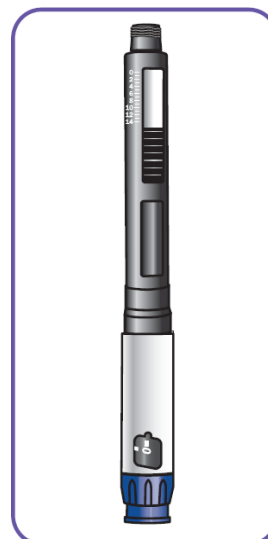
1. Þvoðu og þurrkaðu hendurnar.
2. Safnaðu saman því sem til þarf, meðal annars:

- Natpar penni úr kælinum
- Ný einnota nál í pennann
- Stunguhelt ílát fyrir beitta hluti
- Sprittþurrkur

Athugið: Þú skalt alltaf geyma blandaða rörlykjuna í lyfjapennanum í kæli, nema þegar þú ert að undirbúa og dæla inn lyfinu.

3. **Athugaðu rörlykjuna**

Fjarlægðu pennahlífina af Natpar pennanum. Blönduð rörlykjan á að vera þar inni í.



4. Áður en þú festir nýja nál við pennann skaltu athuga:

- Hvort lausnin er tær, **litlaus** og laus við sjáanlegar agnir. Eðlilegt er að litlar loftbólur sjáist. Ef vökvinn er ekki tær, litlaus eða laus við sjáanlegar agnir **skaltu ekki nota lyfið. Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.**

Þú verður að undirbúa nýja Natpar rörlykju ef:

- Engir skammtar eru eftir í pennanum (skammtateljari er á „0“) **eða**
- Komið er að dagsetningunni „**Fleygja þann**“ (sjá lyfjaminnismiða).

5. Ný nál fest á.

- Fjarlægðu pappírslipann af nálarhettunni.
- Haltu þétt á Natpar pennanum og hafðu hann uppréttan.
- Haltu nálarhettunni beinni og skrúfaðu hana þétt réttsælis á rörlykjuna (viðari brún nálarhettunar verður að snerta „öxl“ rörlykjunnar).
- Skildu nálarhettuna eftir á nálinni.



6. Áður en þú dælir inn dagskammtinum

- EKKI nota rörlykju sem hefur verið fryst.
- Fargið öllum blönduðum rörlykjum ef komið er að deginum „Fleygja þann“ (sjá lyfjaminnismiða).

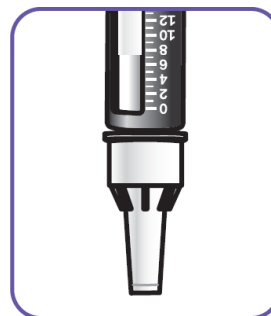
7. Þurrkað inndælingarsvæðið á lærinu með sprittþurrku. Dældu til skiptis í lærin, sitt hvorn daginn.



Gættu að því að nálarhettan vísi ávallt niður í skrefum 8 til 17.

8. Haltu Natpar pennanum þannig að nálina snúi þéint niður.

- Láttu nálina vísa niður þar til inndælingu er lokið.

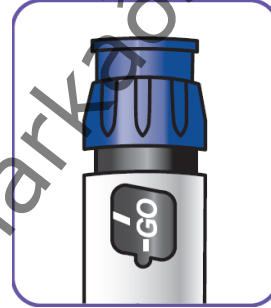


9. Haltu þannig á pennanum að þú sjáir skammtagluggann.



10. Snúðu skammtatakkannum þar til „GO“ ber við hakið í glugganum. **Ekki** snúa skammtatakkannum framhjá „GO“.

- **Ef það er erfitt að snúa skammtatakkannum** getur verið að að þú sért ekki með nægan vökva eftir. Athugaðu **skammtakvarðann** á rörlykjunni til að sjá hvort einhverjir skammtar séu eftir eða athugaðu dagsetninguna við „**Fleygja þann**“ á **minnismiðanum fyrir rörlykjuna** til að sjá hvort fleiri en **14** dagar er liðnir.



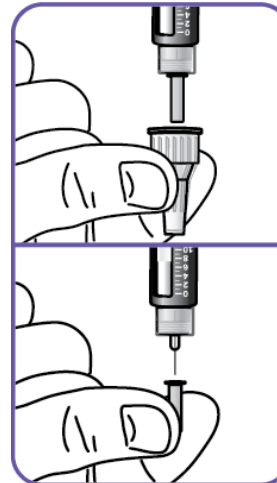
11. Sláðu létt á rörlykjuna **3 til 5** sinnum. Þannig losna allar loftbólur frá nálinni.



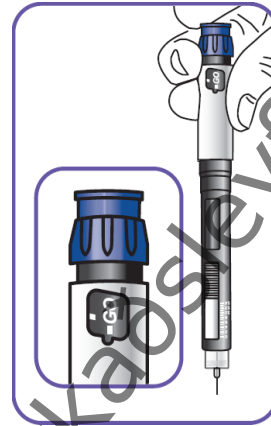
12. **Undirbúðu pennanálina fyrir inndælinguna**

Án þess að skrúfa,

- Skaltu toga nálarhettuna beint af og setja hana til hliðar.
- Togaðu síðan nálarhlífina af og fleygðu henni.



13. Haltu þannig á pennanum að þú sjáir „GO“ í skammtaglugganum þegar pennanálin vísar niður.

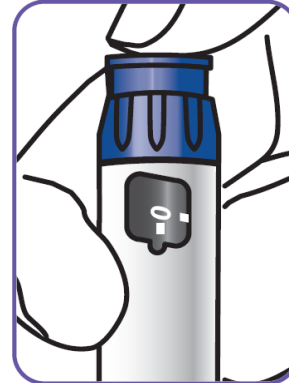


14. Lestu skref 15, 16 og 17 vandlega **áður** en þú dælir lyfinu inn.

15. Stingdu nálinni að fullu inn í lærið (þú getur klípið saman húð ef læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt þér að gera það). Gættu þess að þú sjáir „GO“ í glugganum.



16. Ýttu á inndælingarhnappinn þar til „0“ ber við hakið í skammtaglugganum. Þú ættir að sjá og finna skammtahnappinn fara aftur á „0“. **Feldu hægt upp á 10.**



Mikilvæg athugasemd um inndælingu:

Til að forðast of lítinn skammt þarftu að halda nálinni í húðinni í 10 sekúndur EFTIR að þú ýtir á inndælingarhnappinn.

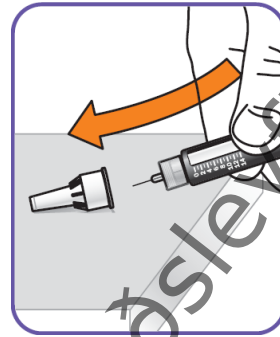


17. Dragðu nálina beint upp úr lærinu.

- Það er eðlilegt að 1 eða 2 dropar af vökva komi úr nálinni í þessu skrefi.
- Ef þú heldur að þú hafi ekki fengið allan skammtinn skaltu ekki taka annan skammt. Hringdu í lækinn. Það getur verið að þurfir að taka kalsíum og D-vítamín.

18. Settu nálarhettuna varlega aftur á óvarða nálina með því að fiska upp hettuna.

- Gættu að því að nálin hafi þrýst alla leið inni hettuna.



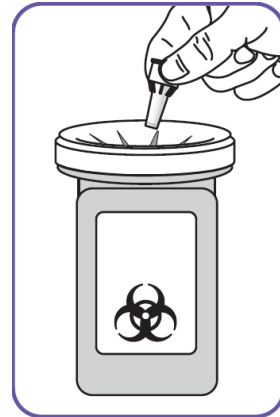
19. Haltu um rörlykjuna og skrúfaðu nálarhettuna rangsælis af (með pennanálinni í).

- Ekki deila pennanum eða pennanálum með neinum öðrum. Þú gætir smitað þá eða smitast af þeim.



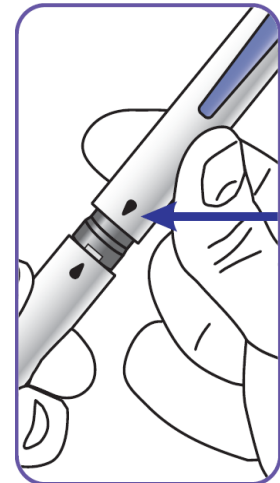
20. Fargaðu notuðu nálinni í stunguhelt ílát.

Spurðu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing um hvernig rétt sé að farga fullu stunguheldu íláti.



21. Settu hettuna aftur á pennann.

- Setja verður rörlykju í pennann áður en hægt er að setja pennahettuna aftur á.
- Stilltu saman merkin á pennanum og pennalokinu.
- Yttu hettunni og pennanum saman þar til þú heyrir smell.



22. Settu Natpar pennann í kæli.

Hvernig á að geyma lyfið

Natpar rörlykjur og alla penna með rörlykju sem búið er að blanda á alltaf geyma í kæli (2°C - 8°C).

- **EKKI** frysta rörlykjuna.
- **EKKI** nota rörlykju sem hefur verið fryst.
- Fargaðu öllum blönduðum rörlykjum sem eru eldri en 14 daga.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi