

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natpar 25 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 50 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 75 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 100 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natpar 25 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 25 microgram parathyroïdhormoon (rDNA)* in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 350 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

Natpar 50 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 50 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 700 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

Natpar 75 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 75 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 1.050 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

Natpar 100 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 100 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 1.400 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

*Parathyroïdhormoon (rDNA), geproduceerd in *E. coli* met behulp van recombinant-DNA-techniek, is identiek aan de uit 84 aminozuren bestaande sequentie van endogeen humaan parathyroïdhormoon.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke dosis bevat 0,32 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Natpar is geïndiceerd voor gebruik als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

De behandeling dient te geschieden onder toezicht van een arts of andere gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het behandelen van patiënten met hypoparathyreoïdie.

Het doel van de behandeling met Natpar is de calciumhuishouding onder controle te brengen en de symptomen te verminderen (zie ook rubriek 4.4). De optimalisering van de parameters voor de calcium-fosfaathuishouding moet in lijn zijn met de huidige therapeutische richtlijnen voor de behandeling van hypoparathyreoïdie.

Vóór en tijdens de behandeling met Natpar:

- Controleer of de reserves 25-OH-vitamine D voldoende zijn.
- Controleer of het serummagnesium binnen het referentiebereik ligt.

Dosering

Starten met Natpar

1. Start de behandeling met 50 microgram eenmaal daags toegediend als een subcutane injectie in de dij (wissel elke dag van dij). Als de serumcalciumspiegel vóór toediening > 2,25 mmol/l is, kan een startdosis van 25 microgram worden overwogen.
2. Bij patiënten die actief vitamine D gebruiken, moet de dosis actief vitamine D met 50% worden verlaagd als de serumcalciumspiegel vóór toediening hoger dan 1,87 mmol/l is.
3. Bij patiënten die calciumsupplementen gebruiken, moet de dosis calciumsupplementen worden behouden.
4. Meet de serumcalciumconcentratie vóór toediening binnen 2 tot 5 dagen. Als de serumcalciumconcentratie vóór toediening lager dan 1,87 mmol/l of hoger dan 2,55 mmol/l is, moet deze meting de volgende dag herhaald worden.
5. Pas de dosis actief vitamine D of calciumsupplement of beide aan op basis van de serumcalciumwaarde en de klinische beoordeling (d.w.z. klachten en symptomen van hypocalciëmie of hypercalciëmie). Aanbevolen aanpassingen van Natpar, actief vitamine D en calciumsupplementen op basis van de serumcalciumconcentratie worden hieronder weergegeven:

Serumcalciumspiegel vóór toediening	Eerst aanpassen	In tweede instantie aanpassen	In derde instantie aanpassen
	Natpar	Vormen van actief vitamine D	Calciumsupplement
Boven de bovengrens van normaal (ULN) (2,55 mmol/l)*	Overweeg om Natpar te verlagen of te stoppen en herbeoordeel op basis van serumcalciummeting	Verlaag of stop**	Verlaag
Hoger dan 2,25 mmol/l en beneden de bovengrens van normaal (2,55 mmol/l)*	Overweeg een verlaging	Verlaag of stop**	Geen wijziging of verlaag als actief vitamine D al gestopt werd vóór deze dosisaanpassingsstap
Lager dan of gelijk aan 2,25 mmol/l en hoger dan 2 mmol/l	Geen wijziging	Geen wijziging	Geen wijziging

Lager dan 2 mmol/l	Overweeg een verhoging na ten minste 2-4 weken op een stabiele dosis	Verhoog	Verhoog
*De ULN-waarde kan naargelang het laboratorium verschillen **Stop de toediening bij patiënten die de laagst beschikbare dosis krijgen			

6. Herhaal stap 4 en stap 5 totdat de beoogde serumcalciumconcentratie vóór toediening zich binnen het bereik van 2,0 - 2,25 mmol/l bevindt, actief vitamine D is gestaakt en de calciumsuppletie volstaat om aan de dagelijkse behoeften te voldoen.

Dosisaanpassingen van Natpar na de startperiode

Tijdens de stapsgewijze aanpassing van de dosis moet de serumcalciumconcentratie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

De dosis Natpar kan ongeveer om de 2 tot 4 weken worden verhoogd met stappen van 25 microgram, tot een maximale dagelijkse dosis van 100 microgram. Een verlaging van de dosis naar minimaal 25 microgram kan op elk ogenblik gebeuren.

Het wordt aanbevolen om de voor albumine gecorrigeerde serumcalciumconcentratie 8 - 12 uur na toediening van Natpar te meten. Als de serumcalciumconcentratie na toediening > ULN is, moeten in eerste instantie actief vitamine D en calciumsuppletie worden verlaagd en moet het verloop worden gecontroleerd. Metingen van de serumcalciumconcentratie vóór en na toediening moeten herhaald worden en binnen een aanvaardbaar bereik liggen voordat stapsgewijze aanpassing naar een hogere dosis Natpar wordt overwogen. Als de serumcalciumconcentratie na toediening > ULN blijft, moet de orale calciumsuppletie verder verlaagd of gestaakt worden (zie ook aanpassingstabel onder *Starten met Natpar*).

Als de voor albumine gecorrigeerde serumcalciumconcentratie na toediening hoger is dan de ULN en alle actief vitamine D en orale calcium is gestaakt, of als er symptomen zijn die op hypercalciëmie wijzen, moet de dosis Natpar, ongeacht het dosisniveau, worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Vergeeten dosis

Wanneer een dosis wordt vergeten, moet Natpar zo snel mogelijk worden toegediend en moeten aanvullende, exogene bronnen van calcium en/of actief vitamine D worden ingenomen afhankelijk van de symptomen van hypocalciëmie.

Onderbreking of stopzetting van de behandeling

Een plotse onderbreking of stopzetting van Natpar kan tot ernstige hypocalciëmie leiden. Tijdelijke of definitieve stopzetting van de behandeling met Natpar moet gepaard gaan met controle van de serumcalciumconcentratie en, indien nodig, aanpassing van exogeen calcium en/of actief vitamine D (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Zie rubriek 5.2.

Nierfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 80 ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (totale score van 7 tot 9 op de child-pugh-schaal). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Natpar bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Natpar is geschikt voor zelftoediening door de patiënt. Patiënten moeten door de voorschrijvende arts of een verpleegkundige de juiste injectietechnieken krijgen aangeleerd, vooral bij het eerste gebruik.

Elke dosis moet eenmaal per dag als een subcutane injectie afwisselend in de linker- en rechterdij worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening en voor het gebruik van de injectiepen, zie rubriek 6.6 en de instructies ingesloten bij de bijsluiter.

Natpar mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Natpar is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- die radiotherapie van het skelet ondergaan of hebben ondergaan
- met maligniteiten van het skelet of botmetastasen
- die bij het begin van de behandeling een verhoogd risico hebben op osteosarcoom, zoals patiënten met de botziekte van Paget of erfelijke aandoeningen
- met onverklaarbare verhogingen van botspecifieke alkalische fosfatase
- met pseudohypoparathyreoïdie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden

Het doel van een behandeling met Natpar is het bereiken van een serumcalciumconcentratie vóór toediening van 2,0 - 2,25 mmol/l en een serumcalciumconcentratie 8 - 12 uur na toediening van < 2,55 mmol/l.

Controle van patiënten tijdens de behandeling

De serumcalciumconcentratie vóór toediening, en in sommige gevallen na toediening, moeten tijdens de behandeling met Natpar worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2). In een multicentrisch klinisch onderzoek waren de voor albumine gecorrigeerde serumcalciumwaarden (ACSC) 6 - 10 uur na toediening gemiddeld 0,25 mmol/l hoger dan de waarden vóór toediening, waarbij een maximale verhoging van 0,7 mmol/l werd waargenomen. De dosis calcium, vitamine D of Natpar moet mogelijk worden verlaagd als na toediening hypercalciëmie wordt waargenomen, ook als de calciumconcentratie vóór toediening aanvaardbaar is (zie rubriek 4.2).

Hypercalciëmie

In klinisch onderzoek met Natpar is hypercalciëmie gemeld. Hypercalciëmie kwam vaak voor tijdens de stapsgewijze aanpassingsperiode, waarin de doses orale calcium, actief vitamine D en Natpar werden aangepast. Hypercalciëmie kan tot een minimum worden beperkt door het doseringsadvies te volgen, de monitoringgegevens te beoordelen en door bij patiënten te informeren naar symptomen van hypercalciëmie. Bij ernstige hypercalciëmie (> 3,0 mmol/l of boven de bovengrens van normaal, met symptomen) moet worden overwogen om hydratatie toe te passen en Natpar, calcium en actief vitamine D tijdelijk stop te zetten totdat de serumcalciumconcentratie zich weer binnen het normale bereik bevindt. Vervolgens kan worden overwogen om Natpar, calcium en actief vitamine D met lagere doses te hervatten (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Hypocalciëmie

In klinisch onderzoek met Natpar is melding gemaakt van hypocalciëmie, een vaak voorkomende klinische manifestatie van hypoparathyreoïdie. De meeste voorvallen van hypocalciëmie die in klinisch onderzoek optraden, waren van lichte tot matige ernst. Gevallen van symptomatische hypocalciëmie, met inbegrip van gevallen die tot aanvallen leidden, zijn na het in de handel brengen gemeld bij patiënten die met Natpar werden behandeld. Het risico op ernstige hypocalciëmie is het hoogst wanneer Natpar wordt onthouden, overgeslagen of abrupt wordt stopgezet, maar kan op elk moment optreden. Tijdelijke of definitieve stopzetting van Natpar moet gepaard gaan met een controle van de serumcalciumconcentratie en, zo nodig, een verhoging van exogene bronnen van calcium en/of actief vitamine D. Hypocalciëmie kan tot een minimum worden beperkt door het doseringsadvies te volgen, de monitoringgegevens te beoordelen en door bij patiënten te informeren naar symptomen van hypocalciëmie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Gelijktijdig gebruik van hartglycosiden

Hypercalciëmie, ongeacht de oorzaak, kan predisponerend zijn voor digitalistoxiciteit. Bij patiënten die Natpar gelijktijdig gebruiken met hartglycosiden (zoals digoxine of digitoxine), moeten de serumcalcium- en hartglycosidenconcentratie worden gecontroleerd en moeten de patiënten gecontroleerd worden op klachten en symptomen van digitalistoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Ernstige nier- of leverziekte

Natpar moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nier- of leverziekte, aangezien zij niet zijn beoordeeld in klinisch onderzoek.

Gebruik bij jongvolwassenen

Natpar moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij jongvolwassen patiënten met open epifysen, aangezien deze patiënten een verhoogd risico op osteosarcoom kunnen hebben (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij oudere patiënten

Aan klinisch onderzoek met Natpar namen onvoldoende proefpersonen in de leeftijd van 65 jaar en ouder deel om te bepalen of de respons bij deze proefpersonen verschilt van die bij jongere proefpersonen.

Tachyfylaxie

Het calciumverhogend effect van Natpar kan bij sommige patiënten na verloop van tijd verminderen. Om dit op te sporen moet de respons van de serumcalciumconcentratie op de toediening van Natpar met tussenpozen worden gecontroleerd en moet de diagnose van tachyfylaxie worden overwogen.

Als de serumconcentratie van 25-OH-vitamine D laag is, kan voldoende suppletie de serumcalciumrespons op Natpar herstellen (zie rubriek 4.2).

Urolithiase

Natpar is niet onderzocht bij patiënten met urolithiase. Natpar moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met actieve of recente urolithiase vanwege het risico op exacerbatie van deze aandoening.

Overgevoeligheid

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties bij patiënten die Natpar namen. Overgevoeligheidsreacties kunnen zijn: anafylaxie, dyspnoe, angio-oedeem, urticaria, uitslag, enz. Wanneer er klachten of symptomen van een ernstige overgevoeligheidsreactie optreden, moet de behandeling met Natpar worden stopgezet en moet de overgevoeligheidsreactie worden behandeld volgens de standaardzorg. Patiënten moeten worden gemonitord tot de klachten en symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.3 en 4.8). Controle op hypocalciëmie is noodzakelijk als Natpar moet worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Natriuminhoud

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De inotrope effecten van hartglycosiden worden beïnvloed door de serumcalciumspiegel. Gecombineerd gebruik van Natpar en hartglycosiden (bijv. digoxine of digitoxine) kan patiënten predisponeren voor digitalistoxiciteit als zij hypercalciëmie ontwikkelen. Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met hartglycosiden en Natpar (zie rubriek 4.4).

Bij elk geneesmiddel dat de serumcalciumconcentratie beïnvloedt (bijv. lithium, thiaziden), moet de serumcalciumspiegel van de patiënt worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van alendroninezuur en Natpar kan leiden tot een vermindering van het calciumsparende effect, wat de normalisatie van de serumcalciumconcentratie kan verstoren. Gelijktijdig gebruik van Natpar met bisfosfonaten wordt niet aanbevolen.

Natpar is een eiwit dat niet wordt gemetaboliseerd door en geen remming veroorzaakt van de microsomale geneesmiddelmetaboliserende enzymen in de lever (bijv. iso-enzymen van de cytochroom-P450-familie). Natpar bindt niet aan eiwitten en heeft een laag distributievolume.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Natpar bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Risico voor de zwangere vrouw of de ontwikkelende foetus kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of behandeling met Natpar tijdens de zwangerschap moet worden ingesteld dan wel moet worden gestaakt, waarbij de bekende risico's van de behandeling ten opzichte van het voordeel voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Natpar in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacologische gegevens bij dieren blijkt dat parathyroïdhormoon in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Natpar moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Natpar op de menselijke vruchtbaarheid. Gegevens uit dieronderzoek duiden niet op een aantasting van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Natpar heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien neurologische symptomen een teken van ongecontroleerde hypoparathyreoïdie kunnen zijn, moeten patiënten met cognitieve of aandachtsstoornissen het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de symptomen zijn opgeklaard.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen bij patiënten die met Natpar werden behandeld, waren hypercalciëmie, hypocalciëmie en de daarmee gepaard gaande klinische manifestaties waaronder hoofdpijn, diarree, braken, paresthesie, hypo-esthesie en hypercalciurie. In klinisch onderzoek waren deze reacties doorgaans

van lichte tot matige ernst en van voorbijgaande aard en werden behandeld met aanpassingen van de dosis Natpar, calcium en/of actief vitamine D (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder worden de bijwerkingen weergegeven voor de patiënten die in het placebogecontroleerd onderzoek en na het in de handel brengen met Natpar werden behandeld. De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Alle bijwerkingen die na het in de handel brengen zijn geïdentificeerd, staan *cursief* gedrukt.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			<i>Overgevoeligheidsreacties (dyspnoe, angio-oedeem, urticaria, uitslag)</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypercalciëmie, hypocalciëmie	hypomagnesiëmie [†] , tetanie [†]	
Psychische stoornissen		angst [†] , insomnia*	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn*, [†] , hypo-esthesie [†] , paresthesie [†]	slaperigheid*	
Hartaandoeningen		hartkloppingen*, [†]	
Bloedvataandoeningen		hypertensie*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		hoesten [†]	
Maag-darmstelselaandoeningen	diarree*, [†] , nausea*, braken*	bovenbuikpijn*	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie*, spierspasmen [†]	spiertrekkingen [†] , skeletspierpijn [†] , myalgie [†] , nekpijn [†] , pijn in extremiteit	
Nier- en urinewegaandoeningen		hypercalciurie*, pollakisurie [†]	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie*, pijn op de borst [†] , vermoeidheid, injectieplaatsreacties, dorst*	
Onderzoeken		positief voor antistoffen tegen PTH, 25-hydroxycholecalciferol in bloed verlaagd [†] , vitamine D verlaagd	

*Klachten en symptomen die mogelijk verband houden met hypercalciëmie die in de klinische onderzoeken werden waargenomen.

[†]Klachten en symptomen die mogelijk verband houden met hypocalciëmie die in de klinische onderzoeken werden waargenomen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypercalciëmie en hypocalciëmie kwamen vaak voor tijdens de stapsgewijze dosisaanpassingsperiode. Het risico op ernstige hypocalciëmie was het grootst na stopzetting van Natpar. Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van gevallen van hypocalciëmie die tot aanvallen hebben geleid (zie rubriek 4.4).

Injectieplaatsreacties

In het placebogecontroleerde onderzoek ontstond een injectieplaatsreactie bij 9,5% (8/84) van de patiënten die met Natpar werden behandeld en bij 15% (6/40) van de patiënten die een placebo kregen. Al deze reacties waren van lichte of matige ernst.

Immunogeniciteit

Overeenkomend met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die peptiden bevatten, kan de toediening van Natpar het ontstaan van antistoffen uitlokken. In het placebogecontroleerde onderzoek bij volwassenen met hypoparathyreoïdie bedroeg de incidentie van antistoffen tegen parathyroïdhormoon (PTH) 8,8% (3/34) en 5,9% (1/17) bij patiënten die gedurende 24 weken een eenmaaldaagse subcutane toediening van respectievelijk 50 tot 100 microgram Natpar of placebo hadden gekregen.

In alle klinische onderzoeken bij patiënten met hypoparathyreoïdie was het incidentiepercentage van immunogeniciteit na een behandeling met Natpar gedurende maximaal 7,4 jaar 16/87 (18,4%). De incidentie leek niet te verhogen na verloop van tijd. Deze 16 patiënten hadden een lage titer antistoffen tegen PTH en 12 van hen testten vervolgens negatief voor antistoffen. De schijnbaar voorbijgaande aard van de PTH-antistoffen is waarschijnlijk toe te schrijven aan de lage titer. Twee van deze patiënten hadden antistoffen met een neutraliserende activiteit. Deze patiënten bleven een klinische respons behouden zonder aanwijzingen van immuungerelateerde bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan hypercalciëmie veroorzaken met als mogelijke symptomen hartkloppingen, ecg-veranderingen, hypotensie, nausea, braken, duizeligheid en hoofdpijn. Ernstige hypercalciëmie kan een levensbedreigende aandoening zijn die dringende medische verzorging en zorgvuldige controle vereist (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumhomeostase, parathyreoïdhormonen en analogen, ATC-code: H05AA03

Werkingsmechanisme

Endogeen parathyroïdhormoon (PTH) wordt door de bijnieren afgescheiden als een polypeptide van 84 aminozuren. PTH oefent zijn werking uit via PTH-receptoren op het celoppervlak die aanwezig zijn in bot-, nier- en zenuwweefsel. PTH-receptoren behoren tot de groep van G-proteïnegekoppelde receptoren.

PTH vervult een verscheidenheid aan belangrijke fysiologische functies, waaronder een centrale rol in de modulering van de serumcalcium- en serumfosfaatspiegel binnen een strak gereguleerd bereik, de

regulering van de calcium- en fosfaatexcretie via de nieren, de activering van vitamine D en het behoud van een normale botomzetting.

Natpar wordt geproduceerd in *E. coli* met behulp van recombinant-DNA-techniek en is identiek aan de uit 84 aminozuren bestaande sequentie van endogeen humaan parathyroïdhormoon.

Farmacodynamische effecten

PTH (1-84) is de belangrijkste regulator van calciumhomeostase in plasma. In de nieren verhoogt PTH (1-84) de reabsorptie van calcium in de niertubuli en bevordert het de fosfaatexcretie.

Het globale effect van PTH bestaat erin de serumcalciumconcentratie te verhogen, de calciumexcretie in de urine te verlagen en de serumfosfaatconcentratie te verlagen.

Natpar heeft dezelfde primaire aminozuursequentie als endogeen parathyroïdhormoon en er kan van verwacht worden dat het dezelfde fysiologische werking heeft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en klinische werkzaamheid van Natpar bij volwassenen met hypoparathyreoïdie zijn afgeleid van 1 gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek en een open-label vervolgonderzoek. In deze onderzoeken werd Natpar door de patiënt bij zichzelf toegediend met dagelijkse doses die varieerden van 25 tot 100 microgram per subcutane injectie.

Onderzoek 1 – REPLACE

Het doel van dit onderzoek bestond erin de calciumserumspiegel met Natpar te behouden terwijl orale calcium en actief vitamine D werden verlaagd of vervangen. Het betrof een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicentrisch onderzoek waarin patiënten met chronische hypoparathyreoïdie die calcium en actieve vormen van vitamine D (metaboliëet of analogen van vitamine D) kregen, werden gerandomiseerd naar Natpar (n = 84) of placebo (n = 40). De gemiddelde leeftijd bedroeg 47,3 jaar (tussen 19 en 74 jaar) en 79% was vrouw. De patiënten leden gemiddeld 13,6 jaar aan hypoparathyreoïdie.

Bij de randomisatie werden de actieve vormen van vitamine D met 50% verlaagd en de patiënten werden ofwel naar 50 microgram Natpar per dag ofwel naar placebo gerandomiseerd. De randomisatie werd gevolgd door een 12 weken durende stapsgewijze aanpassingsfase met Natpar en een 12 weken durende onderhoudsfase met Natpar.

Negentig procent van de patiënten die werden gerandomiseerd, volbracht de 24 weken durende behandeling.

Voor de werkzaamheidsanalyse werden proefpersonen als responder beschouwd wanneer zij aan drie onderdelen van een driedelig responscriterium voldeden. Een responder werd gedefinieerd door middel van een samengesteld primair eindpunt voor de werkzaamheid bestaande uit een verlaging van de dosis actief vitamine D van ten minste 50% ten opzichte van de uitgangssituatie EN een verlaging van de dosis orale calcium van ten minste 50% ten opzichte van de uitgangssituatie EN een behoud of normalisatie van de voor albumine gecorrigeerde totale serumcalciumconcentratie ten opzichte van de uitgangswaarde ($\geq 1,875$ mmol/l) terwijl de bovengrens van het normale laboratoriumbereik niet werd overschreden.

Aan het einde van de behandeling werd het primaire eindpunt bereikt door 46/84 (54,8%) patiënten die met Natpar werden behandeld vergeleken met 1/40 (2,5%) patiënten die placebo kregen ($p < 0,001$).

Wat de patiënten die het onderzoek voltooiden betreft, waren in week 24 34/79 (43%) patiënten die Natpar kregen onafhankelijk van behandeling met actief vitamine D terwijl zij niet meer dan 500 mg calciumcitraat kregen, vergeleken met 2/33 (6,1%) patiënten in de placebogroep ($p < 0,001$).

Bij negenenzestig procent (58/84) van de proefpersonen die naar Natpar werden gerandomiseerd, was er sprake van een verlaging van orale calcium van $\geq 50\%$ vergeleken met 7,5% (3/40) van de proefpersonen die naar placebo werden gerandomiseerd. Het gemiddelde percentage verandering ten opzichte van de

uitgangssituatie wat orale calcium betreft, bedroeg -51,8% (SD 44,6) bij proefpersonen die Natpar kregen, vergeleken met 6,5% (SD 38,5) in de placebogroep ($p < 0,001$). Daarnaast was er bij 87% (73/84) van de patiënten die met Natpar werden behandeld sprake van een verlaging van $\geq 50\%$ in oraal actief vitamine D, vergeleken met 45% (18/40) in de placebogroep.

Onderzoek 2 – RACE

Onderzoek 2 is een langdurig, open-label vervolgonderzoek van zes jaar met dagelijkse subcutane toediening van Natpar bij proefpersonen met hypoparathyreoïdie die een eerder onderzoek met Natpar hadden voltooid.

In totaal werden 49 proefpersonen in het onderzoek ingesloten. De proefpersonen kregen doses van 25 microgram, 50 microgram, 75 microgram of 100 microgram per dag gedurende maximaal ongeveer 72 maanden (gemiddeld 2038 dagen [$\sim 5,6$ jaar]). De minimale duur van de blootstelling aan Natpar bedroeg 41 dagen en het maximum was 2497 dagen ($\sim 6,8$ jaar).

61,2% (30/49) van de proefpersonen bereikte het primaire werkzaamheidseindpunt aan het einde van de behandeling, gedefinieerd als een voor albumine gecorrigeerde totale serumcalciumspiegel die werd genormaliseerd of behouden ten opzichte van de uitgangswaarde en die niet hoger was dan de bovengrens van normaal; $\geq 50\%$ afname ten opzichte van de uitgangswaarde of ≤ 500 mg calciumsuppletie per dag; en $\geq 50\%$ afname ten opzichte van de uitgangswaarde of $\leq 0,25$ μg calcitriol-suppletie.

De resultaten tonen een duurzaam behoud van de fysiologische effecten van Natpar gedurende een periode van 72 maanden, waaronder het behoud van de gemiddelde voor albumine gecorrigeerde serumcalciumspiegel ($n = 49$, 2,09 (SD 0,174) mmol/l in de uitgangssituatie; $n = 38$, 2,08 (SD 0,167) mmol/l na 72 maanden), een daling in serumfosfaat ($n = 49$, 1,56 (SD 0,188) mmol/l in de uitgangssituatie; $n = 36$, 1,26 (SD 0,198) mmol/l na 72 maanden) en het behoud van een normaal calciumfosfaatproduct ($< 4,4$ mmol²/l²) voor alle proefpersonen ($n = 49$ in de uitgangssituatie, $n = 36$ na 72 maanden).

De effecten op de lange duur omvatten een afname van de gemiddelde uitscheiding van calcium in urine tot normale waarden ($n = 48$, 8,92 (SD 5,009) mmol/dag in de uitgangssituatie; $n = 32$, 5,63 (SD 3,207) mmol/dag na 72 maanden), en stabilisatie van de normale gemiddelde serumcreatininespiegel ($n = 49$, 84,7 (SD 18,16) $\mu\text{mol/l}$ in de uitgangssituatie; $n = 38$, 78,2 (SD 18,52) $\mu\text{mol/l}$ na 72 maanden). Daarnaast bleef de normale botmineraaldichtheid behouden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Natpar in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hypoparathyreoïdie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Natpar na subcutane toediening in de dij bij proefpersonen met hypoparathyreoïdie kwam overeen met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij gezonde, postmenopauzale vrouwen die parathyroïdhormoon in dij en buik kregen toegediend.

Absorptie

Wanneer Natpar subcutaan werd toegediend, had het een absolute biologische beschikbaarheid van 53%.

Distributie

Na intraveneuze toediening heeft Natpar een distributievolume van 5,35 l bij steady-state.

Biotransformatie

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoek heeft aangetoond dat de klaring van Natpar hoofdzakelijk via de lever plaatsvindt waarbij de nieren een minder belangrijke rol spelen.

Eliminatie

In de lever wordt parathyroïdhormoon door cathepsines gesplitst. In de nieren worden parathyroïdhormoon en C-terminale fragmenten geklaard door middel van glomerulusfiltratie.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Parathyroïdhormoon (rDNA) werd beoordeeld in een open-label farmacokinetisch/farmacodynamisch onderzoek waarin 7 patiënten met hypoparathyreoïdie enkelvoudige, subcutane doses van 50 en 100 microgram kregen met een wash-outinterval van 7 dagen tussen de doses.

De piekplasmaconcentratie (gemiddelde T_{max}) van Natpar treedt binnen 5 tot 30 minuten op, met een tweede, doorgaans lagere piek na 1 tot 2 uur. De schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedroeg 3,02 en 2,83 uur voor de doses van respectievelijk 50 en 100 microgram. De maximale, gemiddelde verhogingen in de serumcalciumspiegel, die na 12 uur optraden, bedroegen ongeveer 0,125 mmol/l en 0,175 mmol/l voor de doses van respectievelijk 50 microgram en 100 microgram.

Effect op de mineralenhuishouding

Door de behandeling met Natpar stijgt de serumcalciumconcentratie bij patiënten met hypoparathyreoïdie op een dosisgerelateerde wijze. Na een enkelvoudige injectie van parathyroïdhormoon (rDNA) werd de piekconcentratie van het gemiddeld totaal serumcalcium tussen 10 en 12 uur bereikt. De respons in de calciumconcentratie werd gedurende meer dan 24 uur na toediening behouden.

Calciumexcretie in de urine

De behandeling met Natpar veroorzaakt een verlaging van de calciumexcretie in de urine van 13 en 23% (bij doses van respectievelijk 50 en 100 microgram) tot een nadirwaarde die op het meetpunt van 3 tot 6 uur wordt bereikt en die na 16 tot 24 uur is teruggekeerd naar de waarde vóór toediening.

Fosfaat

Na een injectie met Natpar daalt de serumfosfaatspiegel evenredig met de PTH (1-84)-concentratie gedurende de eerste 4 uur en blijft behouden gedurende 24 uur na de injectie.

Actief vitamine D

Na een enkelvoudige dosis Natpar verhoogt de serumspiegel van $1,25(OH)_2D$ naar een maximale concentratie na ongeveer 12 uur, terwijl na 24 uur de uitgangswaarde opnieuw wordt benaderd. Bij de dosis van 50 microgram werd een grotere verhoging in de serumspiegel van $1,25(OH)_2D$ waargenomen dan bij de dosis van 100 microgram. Dit komt waarschijnlijk door de directe remming van het renale 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase-enzym door de serumcalciumconcentratie.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen die geen hypoparathyreoïdie hadden, werd uitgevoerd met 6 mannen en 6 vrouwen met een matige leverfunctiestoornis (child-pughclassificatie 7-9 [graad B]) vergeleken met een overeenkomende groep van 12 proefpersonen met een normale leverfunctie. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 100 microgram waren de gemiddelde C_{max} en voor de uitgangswaarde gecorrigeerde C_{max} 18% tot 20% hoger bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis dan bij de patiënten met een normale leverfunctie. Er waren geen duidelijke verschillen in het concentratie-tijdsprofiel van het totaal serumcalcium tussen de twee groepen met een verschillende leverfunctie. Er wordt geen dosisaanpassing voor Natpar aanbevolen bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek na een enkelvoudige, subcutane dosis Natpar van 100 microgram werd beoordeeld bij 16 proefpersonen die geen nierfunctiestoornis hadden (creatinineklaring (CL_{cr}) > 80 ml/min)

en 16 proefpersonen met een nierfunctiestoornis. De gemiddelde maximale concentratie ($C_{\max}$) PTH na 100 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) bij proefpersonen met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (CL_{cr} 30 tot 80 ml/min) was ongeveer 23% hoger dan die bij proefpersonen met een normale nierfunctie. De blootstelling aan PTH, gemeten op basis van de AUC_{0-last} en voor de uitgangssituatie gecorrigeerde AUC_{0-last} was respectievelijk ongeveer 3,9% en 2,5% hoger dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (CL_{cr} 30 tot 80 ml/min). Er werd geen onderzoek uitgevoerd met patiënten die nierdialyse ondergaan. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten.

Ouderen

Aan klinisch onderzoek met Natpar namen onvoldoende proefpersonen in de leeftijd van 65 jaar en ouder deel om te bepalen of de respons bij deze proefpersonen verschilt van die bij jongere proefpersonen.

Geslacht

In het REPLACE-onderzoek werden geen klinisch relevante verschillen op basis van geslacht waargenomen.

Gewicht

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, mutageniteit, vruchtbaarheids- en algemene reproductietoxiciteit en lokale tolerantie.

Ratten die gedurende 2 jaar met dagelijkse injecties Natpar werden behandeld, vertoonden dosisafhankelijke, overdadige botvorming en een verhoogde incidentie van bottumoren, waaronder osteosarcoom, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een niet-genotoxisch mechanisme. Gezien de verschillen in botfysiologie tussen de rat en de mens is de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend. In klinisch onderzoek zijn geen gevallen van osteosarcoom waargenomen.

Natpar had geen nadelige invloed op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij de rat, de embryo-foetale ontwikkeling bij de rat en het konijn, of de pre-/postnatale ontwikkeling bij de rat. Een minimale hoeveelheid Natpar wordt in de melk van zogende ratten uitgescheiden.

Bij apen die gedurende 6 maanden dagelijks subcutane doses kregen toegediend, was er een verhoging in het optreden van mineralisatie van de niertubuli bij blootstellingsniveaus die 2,7 keer hoger waren dan de klinische blootstellingsniveaus met de hoogste dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Natriumchloride

Mannitol

Citroenzuurmonohydraat

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Oplosmiddel

Metacresol

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

Na reconstitutie zijn de chemische en fysische stabiliteit van de oplossing tijdens het gebruik aangetoond gedurende maximaal 14 dagen wanneer de oplossing in de koelkast wordt bewaard (2°C - 8°C) en gedurende maximaal 3 dagen wanneer de oplossing buiten de koelkast bij temperaturen tot 25°C wordt bewaard gedurende de gebruiksperiode van 14 dagen.

De pen met de gereconstitueerde patroon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon in de patroonhouder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De glazen patroon bestaande uit twee medicatiekamers in de patroonhouder is vervaardigd van type I-glas met 2 bromobutylrubber stoppen en een krimpdop (aluminium) met een bromobutylrubber sluiting.

Natpar 25 microgram

Elke patroon in de paarse patroonhouder bevat 350 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) als poeder in de eerste kamer en 1.000 microliter oplosmiddel in de tweede kamer (wat overeenkomt met 14 doses).

Natpar 50 microgram

Elke patroon in de rode patroonhouder bevat 700 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) als poeder in de eerste kamer en 1.000 microliter oplosmiddel in de tweede kamer (wat overeenkomt met 14 doses).

Natpar 75 microgram

Elke patroon in de grijze patroonhouder bevat 1.050 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) als poeder in de eerste kamer en 1.000 microliter oplosmiddel in de tweede kamer (wat overeenkomt met 14 doses).

Natpar 100 microgram

Elke patroon in de blauwe patroonhouder bevat 1.400 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) als poeder in de eerste kamer en 1.000 microliter oplosmiddel in de tweede kamer (wat overeenkomt met 14 doses).

Verpakkingsgrootte: Doos met 2 patronen.

De kleur van de doos/patroon wordt gebruikt om de verschillende sterkten aan te duiden:

25 microgram - paars

50 microgram - rood

75 microgram - grijs

100 microgram - blauw

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parathyroïdhormoon (rDNA) wordt geïnjecteerd met behulp van de patroon met een herbruikbare pen. Elke pen mag slechts door één patiënt worden gebruikt. Voor elke injectie moet een nieuwe steriele naald worden gebruikt. Gebruik pennaalden van 31 G x 8 mm. Na reconstitutie moet de vloeistof kleurloos en nagenoeg vrij van vreemde deeltjes zijn. Parathyroïdhormoon (rDNA) mag niet worden gebruikt wanneer de gereconstitueerde oplossing troebel of gekleurd is, of zichtbare deeltjes bevat.

NIET SCHUDDEN tijdens of na reconstitutie. Schudden kan tot denaturatie van de werkzame stof leiden.

Lees de instructies voor gebruik ingesloten bij de bijsluiter alvorens de herbruikbare pen te gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2017
Datum van laatste verlenging: 26 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologische werkzame stof(fen)

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wenen
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): Om langetermijngegevens over de klinische werkzaamheid en veiligheid te verzamelen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een onderzoek op basis van gegevens afkomstig van een register van patiënten met hypoparathyreoïdie die met NATPAR worden behandeld. De vergunninghouder moet gegevens verzamelen over de harde klinische eindpunten (calcificatie van botten en weke delen en de nierfunctie), samen met gegevens over hypercalciurie en de kwaliteit van leven.	De vergunning-houder moet regelmatig voortgangs-rapport en van het register inplannen in de PSUR.
Het eindrapport van het klinisch onderzoek moet worden ingediend tegen:	31 december 2035

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van NATPAR verder te bevestigen voor de behandeling van patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wier toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen, moet de vergunninghouder een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek uitvoeren ter vergelijking van NATPAR met de standaardzorg en met een alternatieve dosering volgens een overeengekomen protocol.	
Het rapport van dit klinisch onderzoek moet worden ingediend tegen:	31 december 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natpar 25 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 50 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 75 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 100 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Parathyroïdhormoon (rDNA)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie bevat elke dosis 25 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 350 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

Na reconstitutie bevat elke dosis 50 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 700 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

Na reconstitutie bevat elke dosis 75 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 1.050 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

Na reconstitutie bevat elke dosis 100 microgram parathyroïdhormoon (rDNA) in een oplossing van 71,4 microliter.

Elke patroon bevat 1.400 microgram parathyroïdhormoon (rDNA).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, mannitol, citroenzuurmonohydraat, metacresol, natriumhydroxide (voor aanpassing van pH), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2 patronen in hun patroonhouder

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Gebruik met menghulpmiddel, Natpar-pen en pennaalden

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gemengde patronen na 14 dagen afvoeren.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon in de patroonhouder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET PATROONHOUDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Natpar 25 mcg/dosis poeder voor oplossing voor injectie
Natpar 50 mcg/dosis poeder voor oplossing voor injectie
Natpar 75 mcg/dosis poeder voor oplossing voor injectie
Natpar 100 mcg/dosis poeder voor oplossing voor injectie
Parathyroïdhormoon (rDNA)
Subcutaan

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

HERINNERINGSTEKST OP ETIKET (bijgeleverd in de verpakking)

Bevestig de naald vóór het mengen
Zie instructies voor gebruik

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Natpar 25 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 50 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 75 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Natpar 100 microgram/dosis poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Parathyroïdhormoon

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Natpar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

1. Wat is Natpar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Natpar?

Natpar is een hormoonsupplement voor volwassenen met verminderd werkende bijnierschlieren, een aandoening die bekend is als ‘hypoparathyreoïdie’.

Hypoparathyreoïdie is een ziekte die veroorzaakt wordt door een lage hoeveelheid parathyroïdhormoon dat wordt aangemaakt door de bijnierschlieren in de nek. Dit hormoon reguleert het calcium- en fosfaatgehalte in bloed en urine.

Als de hoeveelheid parathyroïdhormoon te laag is, kunt u een laag calciumgehalte in het bloed hebben. Een laag calciumgehalte kan symptomen veroorzaken in verschillende delen van uw lichaam, zoals botten, hart, huid, spieren, nieren, hersenen en zenuwen. Zie rubriek 4 voor een lijst van de symptomen van een laag calciumgehalte.

Natpar is een synthetische vorm van parathyroïdhormoon die u helpt om het calcium- en fosfaatgehalte in uw bloed en urine op een normaal peil te houden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U ondergaat radiotherapie van het skelet of u heeft dit ondergaan
- U heeft botkanker of een andere kanker die naar uw botten is uitgezaaid
- U heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van een botkanker, osteosarcoom genaamd (als u bijvoorbeeld de ziekte van Paget of een andere botziekte heeft)
- Uit bloedonderzoek blijkt dat u onverklaarbare verhogingen van alkalische fosfatase in de botten heeft
- U heeft pseudohypoparathyreoïdie, een zeldzame aandoening waarbij het lichaam niet voldoende reageert op het bijschildklierhormoon dat door uw lichaam wordt aangemaakt

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Als u met Natpar wordt behandeld, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met een laag of hoog calciumgehalte in uw bloed (zie rubriek 4 voor deze bijwerkingen).

Deze effecten komen vaker voor:

- wanneer u dit middel voor het eerst begint te gebruiken,
- wanneer u uw dosis van dit middel wijzigt,
- wanneer u één van uw dagelijkse injecties vergeet,
- wanneer u gedurende korte tijd of definitief met het gebruik van dit middel stopt.

U kunt geneesmiddelen krijgen om deze bijwerkingen te behandelen of te helpen voorkomen, of het is mogelijk dat u wordt gevraagd om met sommige geneesmiddelen die u gebruikt, te stoppen, met name calcium of vitamine D.

Als uw symptomen ernstig zijn, kan uw arts u een aanvullende medische behandeling geven.

Uw arts zal uw calciumspiegel controleren. Het is mogelijk dat uw Natpar-dosis moet worden aangepast of dat u gedurende korte tijd met de injecties moet stoppen.

Onderzoeken en controles

Uw arts zal controleren hoe u op de behandeling reageert:

- tijdens de eerste 7 dagen van de behandeling en
- wanneer uw dosis wordt gewijzigd.

Dit gebeurt door middel van tests die het calciumgehalte in uw bloed of urine meten. Uw arts kan u vragen om de hoeveelheid calcium of vitamine D die u inneemt (in welke vorm dan ook, met inbegrip van calciumrijke voeding), te veranderen.

Heeft u last van nierstenen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Natpar mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Natpar nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt met name voor:

- digoxine, ook bekend als digitalis, een geneesmiddel voor het hart
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van osteoporose, bisfosfonaten genaamd, zoals alendroninezuur
- geneesmiddelen die het calciumgehalte in uw bloed kunnen beïnvloeden, zoals lithium of bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden om de hoeveelheid urine te verhogen (diuretica).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Er is beperkte informatie over de veiligheid van dit middel bij zwangere vrouwen. Van dit middel is aangetoond dat het in de moedermelk van zogende ratten overgaat, maar het is niet bekend of het bij de mens in de moedermelk zou overgaan.

Uw arts zal beslissen of u de behandeling met Natpar kunt starten. Uw arts zal ook beslissen of u Natpar moet blijven gebruiken als u tijdens de behandeling zwanger wordt of start met het geven van borstvoeding.

Het is niet bekend of Natpar een effect heeft op de vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Natpar heeft geen invloed op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Hypoparathyreoïdie op zich kan echter uw concentratievermogen verminderen. Als dit het geval is, mag u geen voertuigen besturen of machines gebruiken totdat uw concentratievermogen is verbeterd.

Natpar bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts of verpleegkundige zal u aanleren hoe u de Natpar-pen moet gebruiken.

Natpar wordt toegediend als een dagelijkse, subcutane (onderhuidse) injectie met een pen waarmee u uw geneesmiddel kunt injecteren.

De 'herbruikbare Natpar-pen' wordt in deze bijsluiter de 'Natpar-pen' of 'pen' genoemd.

Dosering

De aanbevolen startdosering Natpar is 50 microgram per dag.

- Op basis van een bloedtestresultaat kan uw arts echter besluiten de behandeling bij u te starten met 25 microgram per dag.
- Na 2 tot 4 weken kan uw arts de dosis aanpassen.

De dosis Natpar verschilt van persoon tot persoon. Men kan tussen 25 en 100 microgram Natpar per dag nodig hebben.

Uw arts kan u tijdens uw behandeling met Natpar vragen om andere geneesmiddelen, zoals calciumsupplementen of vitamine D, in te nemen. Uw arts zal u vertellen hoeveel u iedere dag moet innemen.

Hoe gebruikt u de pen?

Lees "**Rubriek 7. Instructies voor gebruik**" in deze bijsluiter voordat u de pen gebruikt.

Gebruik de pen niet als de oplossing troebel of gekleurd is, of wanneer deze zichtbare deeltjes bevat.

Voordat de pen de eerste keer wordt gebruikt, moet het geneesmiddel worden gemengd.

Wanneer u het geneesmiddel heeft gemengd, is de Natpar-pen klaar voor gebruik en kan het geneesmiddel onder de huid in de dij worden geïnjecteerd. Injecteer de volgende dag in uw andere dij en blijf vervolgens van dij wisselen.

Het is sterk aanbevolen om elke keer dat u Natpar krijgt toegediend, de naam en het partijnummer (batch) van het product te noteren zodat er een overzicht bestaat van de partijen (batch) die zijn gebruikt.

Hoelang moet u dit middel gebruiken?

Blijf dit middel gebruiken zolang uw arts het u voorschrijft.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u zich vergist en meer dan een dosis van dit middel op dezelfde dag injecteert, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u dit middel vergeet te gebruiken (of als u het niet op het normale tijdstip kunt injecteren), dien uw injectie dan toe zodra u kan, maar injecteer nooit meer dan één dosis op dezelfde dag.

Injecteer uw volgende dosis Natpar op het normale tijdstip de volgende dag. Het is mogelijk dat u meer calciumsupplementen moet innemen als u verschijnselen van een laag calciumgehalte in uw bloed vertoont. Zie rubriek 4 voor symptomen.

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Raadpleeg uw arts als u de behandeling met Natpar wilt stopzetten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn mogelijk ernstig en kunnen tijdens het gebruik van Natpar optreden:

- Zeer vaak: hoog calciumgehalte in uw bloed; dit kan vaker voorkomen wanneer u met de behandeling begint.
- Zeer vaak: laag calciumgehalte in uw bloed; dit kan vaker voorkomen wanneer u plotseling met de behandeling stopt.

De lijst hieronder omvat de symptomen die verband houden met een hoog of laag calciumgehalte. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze bijwerkingen ondervindt.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn^{*,†}
- tintelingen en doof gevoel van de huid[†]

- diarree*.[†]
- misselijkheid en braken*
- gewrichtspijn*
- spierkrampen (spierspasmen)[†]

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- zenuwachtig of angstig gevoel[†]
- slaapproblemen (zich slaperig voelen overdag of slaapproblemen hebben 's nachts)*
- snelle of onregelmatige hartslag*,[†]
- hoge bloeddruk*
- hoesten[†]
- buikpijn*
- spiertrekkingen of -krampen[†]
- pijn in uw spieren[†]
- nekpijn[†]
- pijn in uw armen en benen
- verhoogd calciumgehalte in uw urine*
- behoefte om vaak te plassen[†]
- vermoeidheid en gebrek aan energie*
- pijn op de borst
- roodheid en pijn op de injectieplaats
- dorst*
- antistoffen (aangemaakt door uw immuunsysteem) tegen Natpar
- in resultaten van bloedonderzoek kan uw arts een verlaagd vitamine D-gehalte of magnesiumgehalte zien[†]

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- allergische reacties (overgevoeligheid), zoals: zwelling van gezicht, lippen, mond of tong; kortademigheid; jeuk; uitslag; netelroos
- epileptische aanvallen (insulten) als gevolg van een laag calciumgehalte in uw bloed[†]

*Deze bijwerkingen kunnen verband houden met een hoog calciumgehalte in uw bloed.

[†]Deze bijwerkingen kunnen verband houden met een laag calciumgehalte in uw bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de patroon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Vóór mengen

- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De patroon in de patroonhouder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na mengen

- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De pen met de klaargemaakte patroon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet langer dan 14 dagen nadat het is gemengd.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het niet correct is bewaard.
- Voordat u een nieuwe naald op uw Natpar-pen bevestigt, moet u controleren of de oplossing helder en kleurloos is. Het is normaal als u kleine luchtbelletjes ziet. Gebruik dit geneesmiddel niet als het troebel of gekleurd is, of zichtbare deeltjes bevat.

Gooi geneesmiddelen niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is parathyroïdhormoon (rDNA).
Het is verkrijgbaar in patronen met 4 verschillende sterkten (elke patroon bevat 14 doses):

Natpar 25 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 25 microgram parathyroïdhormoon in een oplossing van 71,4 microliter.

Natpar 50 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 50 microgram parathyroïdhormoon in een oplossing van 71,4 microliter.

Natpar 75 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 75 microgram parathyroïdhormoon in een oplossing van 71,4 microliter.

Natpar 100 microgram

Na reconstitutie bevat elke dosis 100 microgram parathyroïdhormoon in een oplossing van 71,4 microliter.

De andere stoffen in de patroon zijn (voor alle sterktes):

In het poeder:

- natriumchloride
- mannitol
- citroenzuurmonohydraat
- natriumhydroxide (voor aanpassing van pH)

In het oplosmiddel:

- metacresol
- water voor injecties

Hoe ziet Natpar eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Elke patroon met Natpar bevat geneesmiddel als een poeder samen met een oplosmiddel om de oplossing voor injectie te bereiden. De patroon is gemaakt van glas, met bovenop een rubberen verzegeling. De patroon zit in een plastic patroonhouder.

Natpar is verkrijgbaar in een verpakking met 2 patronen in hun patroonhouders.

De kleur van de doos/patroon toont de sterkte van uw Natpar-geneesmiddel:

Natpar 25 microgram/dosis
Paarse patroon.

Natpar 50 microgram/dosis
Rode patroon.

Natpar 75 microgram/dosis
Grijze patroon.

Natpar 100 microgram/dosis
Blauwe patroon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.
Het Europese Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor gebruik

Deze gebruiksaanwijzing is ontwikkeld om u te helpen bij het bereiden, injecteren en bewaren van uw Natpar-pen.

Deze instructies zijn onderverdeeld in 5 stappen

De onderdelen van uw Natpar-pen en uw Natpar-geneesmiddel leren kennen
Uw Natpar bereiden en mengen
Uw Natpar-pen gebruiksklaar maken
Uw dagelijkse dosis toedienen
Hoe bewaart u uw geneesmiddel?

Als u op enig moment hulp nodig heeft, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

U kunt ook contact opnemen met Takeda via medinfoEMEA@takeda.com.

Wat u moet weten voordat u kunt starten

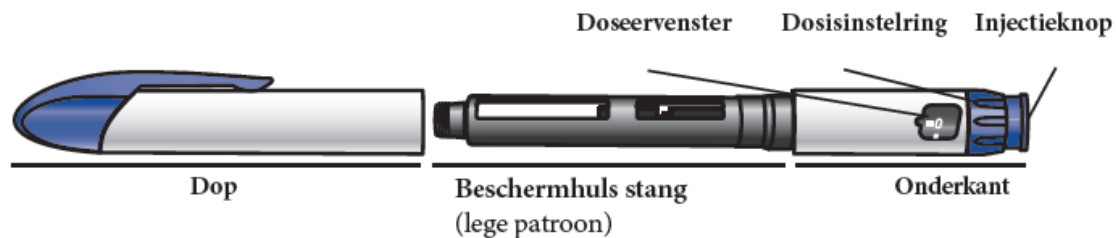
- Gebruik uw Natpar-pen NIET voordat uw arts of verpleegkundige u heeft getoond hoe u de pen moet gebruiken.
- Gebruik deze instructies voor gebruik telkens wanneer u uw geneesmiddel mengt, uw pen gebruiksklaar maakt of een injectie toedient, om ervoor te zorgen dat u geen enkele stap overslaat.
- Elke dag moet een nieuwe naald op de pen worden bevestigd.
- Eenmaal in de 14 dagen moet een nieuwe patroon worden bereid.
- Gebruik dit geneesmiddel NIET als u merkt dat het troebel of gekleurd is, of zichtbare deeltjes bevat.
- Bewaar de patroon altijd in de koelkast (bij 2°C - 8°C).
- Bewaar uw patroon NIET in de vriezer.
- Gebruik een patroon NIET als het in de vriezer werd bewaard.
- Voer alle gemengde patronen die ouder zijn dan 14 dagen af.
- Dien uw dosis slechts eenmaal per dag toe.
- Reinig uw Natpar-pen door de buitenzijde van de pen met een vochtige doek schoon te vegen. Plaats de pen NIET in water of was of reinig de pen niet met een vloeistof.
- Voer de gebruikte Natpar-patroon en de gebruikte naalden af volgens de instructies van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Uw Natpar-pen kan gedurende maximaal 2 jaar worden hergebruikt.

De onderdelen van uw Natpar-pen en uw Natpar-geneesmiddel leren kennen

De onderdelen van uw Natpar-pen leren kennen

Onderdelen van uw Natpar-pen

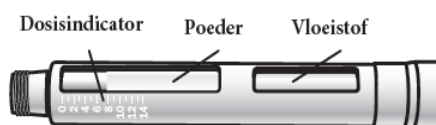
Opmerking: De beschermhuls van de stang (lege patroon) beschermt de stang tijdens het transport vanuit de fabriek. Werp de beschermhuls weg wanneer u uw pen gaat gebruiken.



Uw Natpar-patroon

Uw Natpar-patroon bevat geneesmiddelpoeder en een oplosmiddel om het poeder mee te mengen. Voordat u uw Natpar-pen gebruikt, moet u het poeder en het oplosmiddel in de patroon mengen.

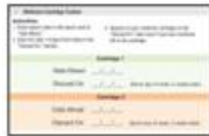
- Elke patroon bevat 14 doses.
- De dosisindicator toont u hoeveel doses er nog in de patroon zitten.



Overige benodigdheden:

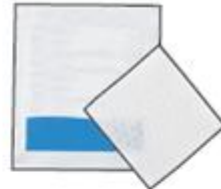
Opmerking: De alcoholdoekjes, injectienaalden en naaldencontainer zijn niet inbegrepen in de verpakking.

De volgkaart voor uw geneesmiddelpatroon vindt u bij deze instructies voor gebruik.

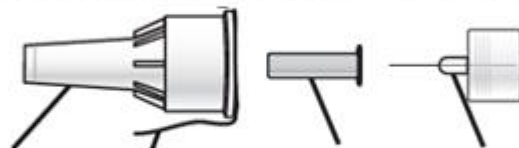


**Volgkaart
geneesmiddelpatroon**

Gebruik het alcoholdoekje
om de injectieplaats te
reinigen



Wegwerpnaald (uiteengenomen beeld)



Naalddop

Papieren lipje

Naaldhuls

Naald



(voorbeeld
naaldencontainer)

Menghulpmiddel



Wieltje

Stang (uitstekend)

Uw Natpar bereiden en mengen

Natpar moet voor gebruik worden gemengd. Nadat het geneesmiddel is gemengd, kan het voor maximaal **14** injecties (**14** doses) worden gebruikt.

Als dit de eerste keer is dat u Natpar zelf toedient, zal uw arts of verpleegkundige u tonen hoe u uw Natpar-patroon moet mengen.

1. Wanneer u zich voorbereidt om een dosis te injecteren, zorg er dan voor dat u uw Natpar-patroon uit de koelkast neemt.

Opmerking: De patroon moet altijd in de koelkast worden bewaard, behalve tijdens het klaarmaken en injecteren van het geneesmiddel.



- Was uw handen en droog ze af.
- Neem al uw benodigdheden bij de hand, zoals:
 - Uw menghulpmiddel
 - Nieuwe Natpar-patroon uit de koelkast
 - Nieuwe wegwerpnaald voor op de pen
 - Naaldencontainer
 - Een potlood of balpen om de data waarop de patroon is klaargemaakt te noteren
 - De volgkaart voor uw geneesmiddelpatroon (bij deze instructies voor gebruik)
 - Uw Natpar-pen om het geneesmiddel te injecteren
 - Deze instructies voor gebruik

2. Noteer de data op de volgkaart voor uw geneesmiddelpatroon.

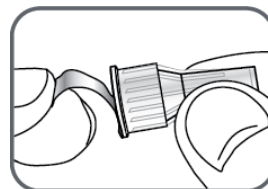
Volgkaart geneesmiddelpatroon

Instructies:

- Noteer de datum van vandaag in de ruimte naast “**Datum van mengen.**”
- Noteer de datum van **14** dagen na vandaag in de ruimte naast “**Wegwerpen op**” (zelfde dag van de week, 2 weken later).
- Werp uw patroon weg op de datum die vermeld staat bij “**Wegwerpen op**”, ook als er nog medicatie in uw patroon overblijft. Gebruik uw patroon **niet** op de datum die vermeld staat bij “**Wegwerpen op**”.
- Om een nieuwe patroon te mengen, **moet** er een naald op de pen bevestigd zijn.

Patroon 1	
Datum van mengen:	___/___/___
Wegwerpen op:	___/___/___ (zelfde dag van de week, 2 weken later)
Patroon 2	
Datum van mengen:	___/___/___
Wegwerpen op:	___/___/___ (zelfde dag van de week, 2 weken later)

3. Verwijder het papieren lipje van de naalddop.

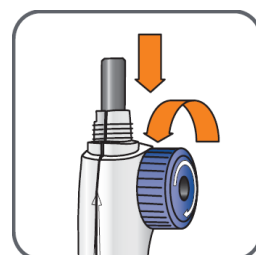


4. **Schroef de pennaald op de patroon door naar rechts te draaien.**

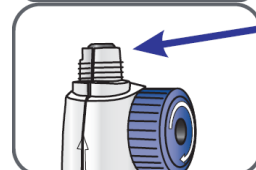
- Zorg ervoor dat de pennaald recht en stevig op de patroon vastzit (de bredere zijde van de naalddop moet de ‘schouder’ van de patroon raken).
- Verwijder de naalddop of de huls **niet** voordat u klaar bent om uw geneesmiddel toe te dienen.



5. Draai het wielje van het menghulpmiddel naar links (tegen de klok in) om de stang te laten zakken, indien hij nog uitsteekt.

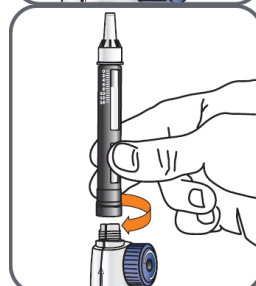


- Zorg ervoor dat de stang in het menghulpmiddel zit, zoals op de afbeelding (volledig erin).



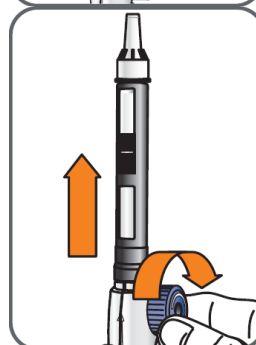
6. Schroef de Natpar-patroon op uw menghulpmiddel door naar rechts (met de klok mee) te draaien.

- De pennaald moet stevig bevestigd zijn.



7. **Met de naalddop naar boven gericht**, draait u het wielje langzaam naar rechts totdat de stoppers in de patroon niet meer bewegen **en het wielje lossier draait**.

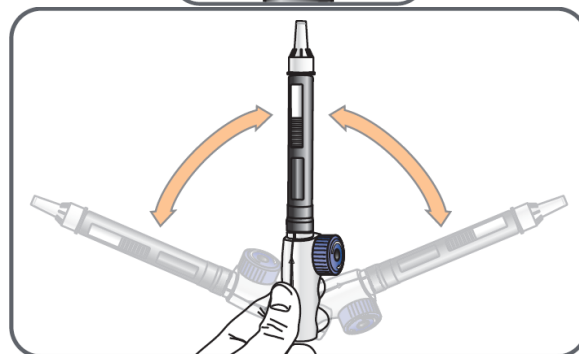
- Houd de naald naar boven gericht.
- Houd het menghulpmiddel **NIET** schuin gericht.



8. Zorg ervoor dat de stoppers bij elkaar blijven zoals op de afbeelding.



9. Houd het menghulpmiddel waarop de patroon bevestigd is met de naald naar boven gericht en beweeg de patroon ongeveer 10 keer **zachtjes** heen en weer (van 9 uur naar 3 uur) om **het poeder in de patroon op te lossen**.



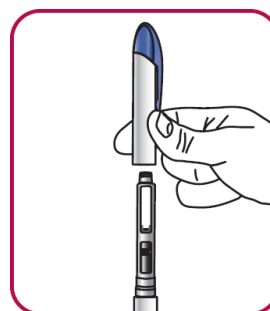
- **De patroon NIET schudden.**
- Zorg ervoor dat de naald naar boven is gericht.
- Leg het menghulpmiddel waarop de patroon bevestigd is neer en wacht 5 minuten om het poeder volledig te laten oplossen.

Controleer de oplossing **telkens** voordat u **uw dagelijkse dosis toedient**. Als de oplossing na 5 minuten troebel is, zichtbare deeltjes bevat, of niet kleurloos is, **mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.** Het is normaal als u luchtbelletjes ziet.

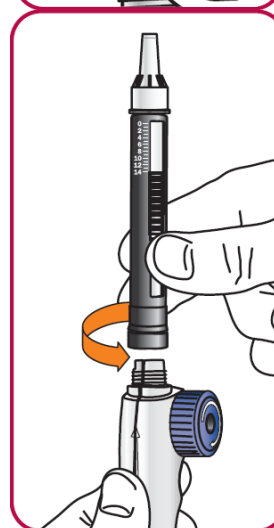
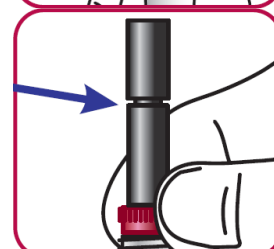
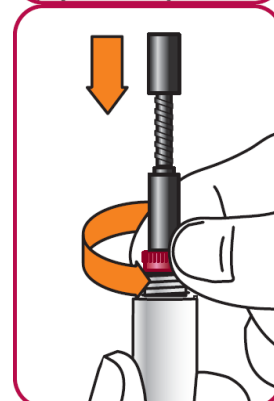
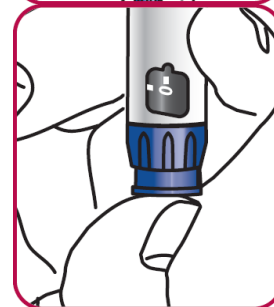
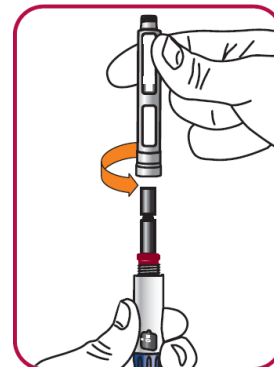
Uw Natpar-pen gebruiksklaar maken

U maakt uw Natpar-pen **eenmaal** in de 14 dagen klaar voor gebruik.

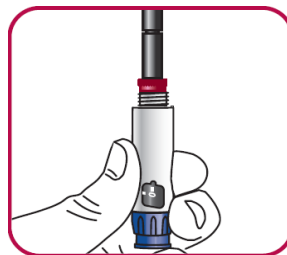
1. Neem uw pen en verwijder de dop. Bewaar de dop voor later gebruik.



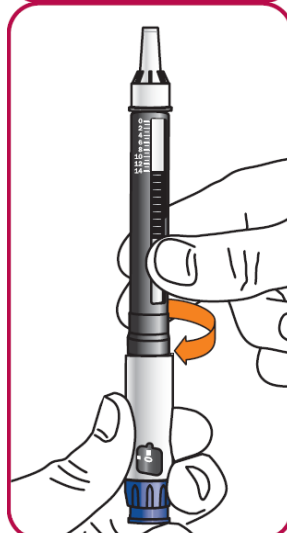
2. Schroef de beschermhuls van de stang (**namaakpatroon**) of de lege geneesmiddelpatroon los door naar links te draaien en werp ze weg in een naaldencontainer.
3. Druk de injectieknop in. U moet nu “0” zien verschijnen bij het streepje in het doseervenster. Als het cijfer “0” niet verschijnt, druk de injectieknop dan in totdat het cijfer verschijnt.
4. Laat de stang zakken. Als de stang uitsteekt, draai de donkerrode ring naar links om de stang te laten zakken. Draai de ring niet te stevig vast.
5. Controleer de stang. Bij een correcte uitvoering is een kleine opening zichtbaar.
6. Schroef de patroon los van het menghulpmiddel door naar links te draaien en leg het menghulpmiddel neer.



7. Bevestig de patroon op de pen. Neem de pen aan de onderkant vast en houd de stang naar boven gericht.

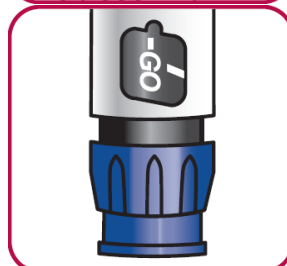


8. Houd de pen met de naalddop naar boven gericht en schroef de patroon op de pen door naar rechts te draaien totdat er geen ruimte meer is tussen de patroon en de pen.

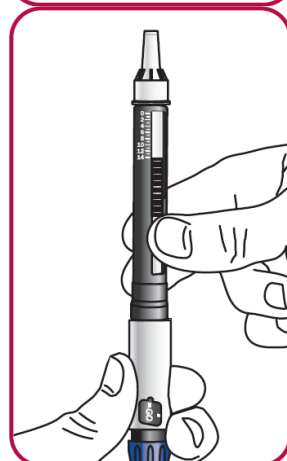


9. **Uw Natpar-pen klaarmaken voor toediening ('primen').**

Draai de dosisinstelring naar rechts totdat er "GO" verschijnt bij het streepje in het doseervenster.

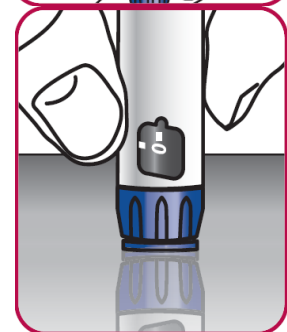


10. Houd de pen met de naalddop naar boven gericht.



11. Druk de injectieknop in op een vlak oppervlak, zoals een tafelblad, totdat er "0" verschijnt bij het streepje in het doseervenster.

- Het is normaal als er bij deze stap 1 of 2 druppels vloeistof op de naald verschijnen.
- Verwijder de geneesmiddelpatroon **niet** van de pen voordat de datum voor "**Wegwerpen op**" is bereikt of de patroon leeg is.



- Maak uw pen slechts 1 keer gebruiksklaar per nieuwe patroon.

Uw dagelijkse dosis toedienen

OPGELET: Als u uw geneesmiddel net heeft gemengd en uw pen gebruiksklaar heeft gemaakt en de naald nog op de pen zit, ga dan naar “Voordat u uw dagelijkse dosis injecteert” (stap 6 in deze rubriek) voor instructies over hoe u met uw Natpar-pen moet injecteren.

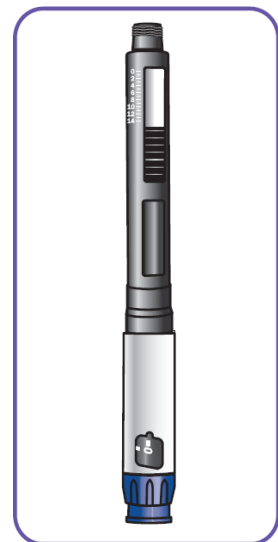
Raadpleeg uw arts of verpleegkundige als u hulp nodig heeft.

1. Was uw handen en droog ze af.
2. Neem al uw benodigdheden bij de hand, zoals:
 - Uw Natpar-pen uit de koelkast
 - Nieuwe wegwerpnaald voor op de pen
 - Naaldencontainer
 - Alcoholdoekje

Opmerking: De gemengde patroon moet altijd in de pen in de koelkast worden bewaard, behalve tijdens het klaarmaken en injecteren van het geneesmiddel.

3. **Controleer de patroon.**

Verwijder de pendop van uw Natpar-pen. De gemengde patroon moet zich in de pen bevinden.



4. Voordat u een nieuwe naald op uw pen bevestigt, controleert u:
 - Of de oplossing helder en **kleurloos** is en of ze geen zichtbare deeltjes bevat. Het is normaal als u luchtbelletjes ziet.
Als de vloeistof niet helder en kleurloos is of als ze zichtbare deeltjes bevat, **mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.**

U moet een nieuwe Natpar-patroon bereiden wanneer:

- Er geen doses meer in de pen zitten (dosisteller staat op “0”)
of
- De datum voor “**Wegwerpen op**” is bereikt (zie geneesmiddelenkaart).

5. Een nieuwe naald bevestigen.

- Verwijder het papieren lipje van de naalddop.
- Houd de Natpar-pen stevig rechtop.
- Houd de naalddop rechtop en schroef hem stevig op de patroon door naar rechts te draaien (de bredere zijde van de naalddop moet de ‘schouder’ van de patroon raken).
-
- Laat de naalddop erop zitten.



6. **Voordat u uw dagelijkse dosis injecteert.**

- Gebruik de patroon NIET als hij in de vriezer werd bewaard.
- Werp alle gemengde patronen weg als de datum voor “**Wegwerpen op**” is bereikt (zie geneesmiddelenkaart).

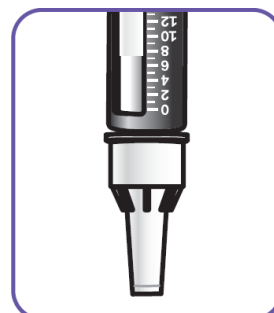
7. Veeg met een alcoholdoekje over de injectieplaats op uw dij. Injecteer elke dag in een andere dij.



Zorg ervoor dat de naalddop bij stap 8 tot stap 17 steeds naar beneden is gericht.

8. Houd de Natpar-pen **met de naald recht naar beneden gericht.**

- **Houd de naald naar beneden gericht totdat de injectie is afgelopen.**



9. Houd de pen zodat u het doseervenster kunt zien.



10. Draai de dosisinstelring totdat er “GO” naast het streepje in het venster verschijnt. Draai de dosisinstelring **niet** voorbij “GO.”

- **Als de dosisinstelring moeilijk draait**, is het mogelijk dat er onvoldoende vloeistof over is. Controleer de **dosisindicator** op de patroon om na te gaan of er nog doses in de patroon zitten of controleer de datum voor “**Wegwerpen op**” op de **volgkaart voor uw geneesmiddelpatroon** om na te gaan of er meer dan 14 dagen verstreken zijn.



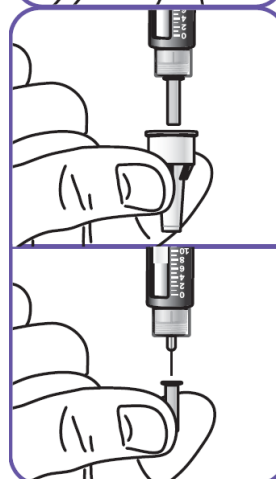
11. Tik 3 **tot** 5 keer zachtjes op de patroon. Hierdoor worden eventuele luchtbelletjes van de naald verwijderd.



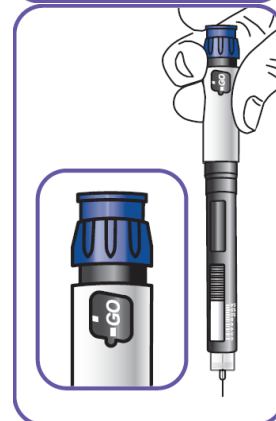
12. **Maak de pennaald klaar voor injectie.**

Zonder te schroeven,

- trekt u de naalddop in een rechte beweging van de pen en legt u hem opzij.
- trekt u vervolgens de huls van de naald en werpt u ze weg.

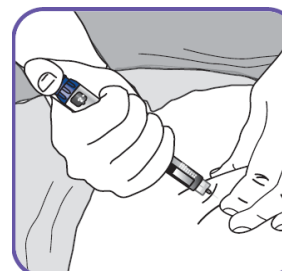


13. Houd de pen zodat u “GO” in het doseervenster kunt zien terwijl de pennaald naar beneden is gericht.



14. Lees stappen 15, 16, en 17 zorgvuldig door **voordat** u het geneesmiddel injecteert.

15. Breng de naald volledig in uw dij in (u kunt een huidplooi maken als uw arts of verpleegkundige u dit heeft opgedragen). Zorg ervoor dat u “GO” in het doseervenster kunt zien.



16. Druk de injectieknop in totdat er “0” naast het streepje in het doseervenster verschijnt. U moet de dosisinstelling zien en voelen terugdraaien naar “0.” **Tel langzaam tot 10.**



Belangrijke opmerking over het injecteren:

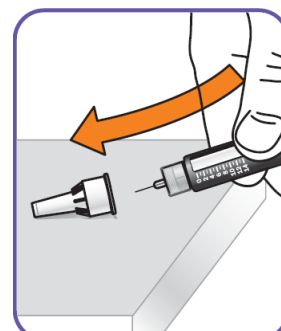
Om te vermijden dat een te lage dosis wordt toegediend, moet u de naald in de huid houden gedurende 10 seconden NADAT u de injectieknop heeft ingedrukt.



17. Trek de naald met een rechte beweging uit uw dij.
- Het is normaal als u tijdens deze stap 1 of 2 druppels vloeistof op de naald ziet verschijnen.
 - Als u denkt dat u geen volledige dosis heeft toegediend, dien dan geen tweede dosis toe. Neem contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u calcium en vitamine D moet innemen.

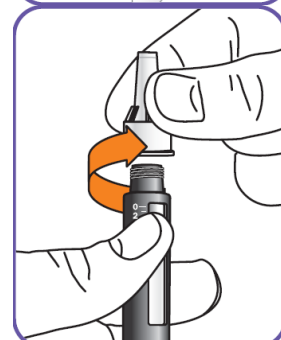
18. Plaats de grote naalddop weer voorzichtig op de naald met een scheppende beweging.

- Zorg ervoor dat u de naald volledig in de dop drukt.



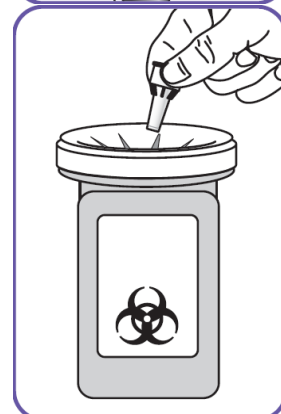
19. Schroef de naalddop (met de pennaald erin) los door naar links te draaien terwijl u de patroon vasthoudt.

- Deel uw pen of pennaalden met niemand. U kunt anderen infecteren of anderen kunnen u infecteren.



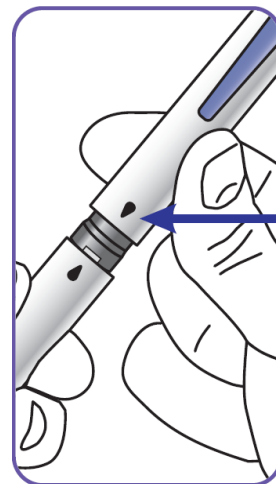
20. Werp de gebruikte naald weg in een naaldencontainer.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u een volle naaldencontainer moet afvoeren.



21. Plaats de dop weer op uw pen.

- Voordat u de pendop op de pen kunt plaatsen, moet er een patroon op de pen bevestigd zijn.
- Plaats de clip van de dop in lijn met het teken op de pen.
- Druk de dop stevig tegen de pen totdat u een klik hoort.



22. Plaats de Natpar-pen in de koelkast.

Hoe bewaart u uw geneesmiddel?

De Natpar-patronen en pennen die een gemengd patroon bevatten, moeten altijd in de koelkast worden bewaard (2°C – 8°C).

- Uw patroon **NIET** in de vriezer bewaren.
- Een patroon die in de vriezer werd bewaard **NIET** gebruiken.
- Alle gemengde patronen die ouder zijn dan 14 dagen wegwerpen.