

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natpar 25 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 50 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 75 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 100 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Natpar 25 mikrogram

En dos innehåller 25 mikrogram parathormon (rDNA)* i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.
En cylinderampull innehåller 350 mikrogram parathormon (rDNA).

Natpar 50 mikrogram

En dos innehåller 50 mikrogram parathormon (rDNA)* i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.
En cylinderampull innehåller 700 mikrogram parathormon (rDNA).

Natpar 75 mikrogram

En dos innehåller 75 mikrogram parathormon (rDNA)* i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.
En cylinderampull innehåller 1 050 mikrogram parathormon (rDNA).

Natpar 100 mikrogram

En dos innehåller 100 mikrogram parathormon (rDNA)* i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.
En cylinderampull innehåller 1 400 mikrogram parathormon (rDNA).

*Parathormon (rDNA), som framställts i *E. coli* med hjälp av rekombinant DNA-teknik, är identiskt med sekvensen av de 84 aminosyror hos endogent humant parathormon.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En dos innehåller 0,32 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSEFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt och vätskan är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tilläggsbehandling vid kronisk hypoparatyreoidism hos vuxna där endast standardbehandling inte ger adekvat kontroll.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

Behandling ska bevakas av läkare eller annan behörig hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med hypoparatyreoidism.

Målet med behandling med Natpar är att uppnå adekvata kalciumnivåer och symtomlindring (se även avsnitt 4.4). Målvärden för kalcium-fosfatmetabolism ska vara i linje med aktuella behandlingsriktlinjer för behandling av hypoparatyreoidism.

Före insättning och under behandling med Natpar:

- Kontrollera att depåer av 25-OH vitamin-D är tillräckliga.
- Kontrollera att serummagnesium är inom referensområdet.

Dosering

Initiering av Natpar

1. Initiera behandlingen med 50 mikrogram en gång dagligen som en subkutan injektion i låret (alternera lår varje dag). Om serumkalcium före dos är $> 2,25$ mmol/l kan en startdos på 25 mikrogram övervägas.
2. Hos patienter som använder aktivt vitamin D minskas den dosen med 50 % om serumkalcium före dos är över 1,87 mmol/l.
3. Hos patienter som använder kalciumtillskott bibehålls denna dos.
4. Mät serumkalcium före dos inom 2-5 dagar. Om serumkalcium före dos är under 1,87 mmol/l eller över 2,55 mmol/l ska denna mätning upprepas nästa dag.
5. Justera dosen av aktivt vitamin D och/eller kalciumtillskott baserat på serumkalcium och klinisk bedömning (d.v.s. tecken och symtom på hypo- eller hyperkalcemi). Förslag på dosjusteringar av Natpar, aktivt vitamin D och kalciumtillskott, baserat på serumkalcium, anges nedan:

Serumkalcium före dos	Åtgärd i första hand	Åtgärd i andra hand	Åtgärd i tredje hand
	Natpar	Aktivt vitamin D	Kalciumtillskott
Över normalgräns (ULN) 2,55 mmol/l*	Överväg att minska eller sätta ut Natpar och gör en ny bedömning genom att mäta serumkalcium	Minska eller sätt ut**	Minska
Över 2,25 mmol/l och under övre normalgräns 2,55 mmol/l*	Överväg att minska	Minska eller sätt ut**	Ingen förändring, eller minska om aktivt vitamin D redan satts ut före detta titreringssteg
Mindre än eller lika med 2,25 mmol/l och över 2 mmol/l	Ingen förändring	Ingen förändring	Ingen förändring
Under 2 mmol/l	Överväg att öka efter minst 2-4 veckor vid en stabil dos	Öka	Öka
*ULN-värdet kan variera efter laboratorium			
**Sätt ut hos patienter som får den lägsta tillgängliga dosen			

6. Upprepa steg 4 och 5 tills målnivåerna för serumkalcium före dos ligger inom intervallet 2,0-2,25 mmol/l, aktivt vitamin D har satts ut och kalciumtillskott är tillräckligt för att täcka det dagliga behovet.

Doseringsjustering av Natpar efter initieringsperioden

Serumkalций måste följas under titrering (se avsnitt 4.4).

Dosen av Natpar kan ökas i steg om 25 mikrogram cirka varannan till var fjärde vecka, upp till en maximal daglig dos på 100 mikrogram. Dosminskning till lägst 25 mikrogram kan ske när som helst.

Albuminkorrigerat serumkalций bör mätas 8-12 timmar efter dosering av Natpar. Om serumkalций efter dos är > ULN ska först aktivt vitamin D och därefter kalцийtillskott reduceras med fortsatt monitorering. Serumkalций före och efter dos ska vid upprepade mätningar vara inom ett acceptabelt intervall innan en högre dos av Natpar övervägs. Om serumkalций efter dos förblir > ULN ska oralt kalцийtillskott minskas ytterligare eller sättas ut (se även tabell under *Initiering av Natpar*).

Om albuminkorrigerat serumkalций efter dos överstiger ULN och allt aktivt vitamin D eller oralt kalций har satts ut, eller vid symtom som tyder på hyperkalцemi, ska dosen av Natpar minskas, oavsett Natpardos (se avsnitt 4.4).

Utebliven dos

Vid en utebliven dos måste Natpar administreras så snart som möjligt och ytterligare tillägg av kalций och/eller aktivt vitamin D ges vid symtom på hypokalцemi.

Behandlingsavbrott eller utsättning av behandling

Abrupt avbrott eller utsättning av Natpar kan leda till svår hypokalцemi. Tillfällig eller permanent utsättning av behandling med Natpar måste åtföljas av övervakning av kalцийnivåer i serum och vid behov justera tillskottet av kalций och/eller aktivt vitamin D (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Se avsnitt 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion saknas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (totalpoäng 7-9 på Child-Pugh-skalan). Data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Natpar för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Natpar kan administreras av patienten själv. Patienterna måste undervisas i rätt injektionsteknik av förskrivaren eller sjuksköterska, i synnerhet under initial användning.

Varje dos måste administreras som en subkutan injektion en gång dagligen i låret, alternerande sida från dag till dag.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering och om användning av injektionspennan finns i avsnitt 6.6 och i anvisningarna som medföljer bipacksedeln.

Natpar får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

4.3 Kontraindikationer

Natpar är kontraindicerat till patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- som får eller tidigare har fått strålbehandling av skelettet
- med skelettumörer eller skelettmetastaser
- som har ökad utgångsrisk för osteosarkom såsom patienter med Pagets sjukdom i benvävnad eller ärftliga sjukdomar
- med oförklarliga förhöjningar av skelettspecifikt alkaliskt fosfat
- med pseudohypoparatyreoidism.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer journalföras tydligt.

Målet med behandlingen med Natpar är att uppnå en serumkalciumkoncentration på 2,0-2,25 mmol/l före dos och en serumkalciumkoncentration på < 2,55 mmol/l 8-12 timmar efter dos.

Monitorering av patienter under behandling

Serumkalciumnivåerna före dos och i vissa fall efter dos måste övervakas under behandling med Natpar (se avsnitt 4.2). I en klinisk multicenterstudie var albuminkorrigerade serumkalciumvärden (ACSC) 6-10 timmar efter dos i genomsnitt 0,25 mmol/l högre än värdena före dos, med en maximal observerad ökning på 0,7 mmol/l. Doser av kalcium, vitamin D eller Natpar kan behöva minskas om hyperkalcemi observeras efter dos, även om kalciumkoncentrationerna före dos är acceptabla (se avsnitt 4.2).

Hyperkalcemi

Hyperkalcemi har rapporterats i kliniska studier med Natpar. Hyperkalcemi förekom främst under titreringsperioden, under vilken doserna av oralt kalcium, aktivt vitamin D och Natpar justerades. Hyperkalcemi kan minimeras genom att beakta den rekommenderade doseringen och monitoreringsinformationen samt fråga patienterna om eventuella symtom på hyperkalcemi. Om svår hyperkalcemi (> 3,0 mmol/l eller över den övre normalgränsen med symtom) utvecklas, överväg hydrering och tillfällig utsättning av Natpar, kalcium och aktivt vitamin D tills serumkalcium återgår till det normala intervallet. Överväg därefter att återuppta behandling med Natpar, kalcium och aktivt vitamin D i lägre doser (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hypokalcemi

Hypokalcemi, en vanlig klinisk manifestation av hypoparatyreoidism, rapporterades i kliniska studier med Natpar. De flesta av de hypokalcemiska händelserna som uppstod i de kliniska studierna var lätta till måttliga i svårighetsgrad. Efter marknadsintroduktionen har fall av symtomatisk hypokalcemi, inklusive fall som har lett till krampfall rapporterats hos patienter som behandlats med Natpar. Risken för allvarlig hypokalcemi är störst efter att Natpar medvetet eller omedvetet missats att tas eller plötsligt avbrutits, men kan inträffa när som helst. Tillfällig eller permanent utsättning av Natpar måste åtföljas av monitorering av kalciumnivåer i serum och vid behov ökning av exogent kalcium och/eller aktivt vitamin D. Hypokalcemi kan minimeras genom att beakta den rekommenderade doseringen och monitoreringsinformationen samt fråga patienterna om eventuella symtom på hypokalcemi (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Samtidig användning av hjärtglykosider

Hyperkalcemi oavsett orsak kan predisponera för digitalistoxicitet. Övervaka nivåer av serumkalcium och hjärtglykosid samt tecken och symtom på digitalistoxicitet hos patienter som använder Natpar samtidigt med hjärtglykosider (som digoxin eller digitoxin) (se avsnitt 4.5).

Svår njur- eller leversjukdom

Natpar ska användas med försiktighet till patienter med svår njur- eller leversjukdom eftersom de inte har utvärderats i kliniska studier.

Användning hos unga vuxna

Natpar ska användas med försiktighet hos unga vuxna patienter med öppna epifyser eftersom dessa patienter kan ha ökad risk för osteosarkom (se avsnitt 4.3).

Användning hos äldre patienter

Kliniska studier av Natpar omfattade inte tillräckligt stort antal patienter i åldern 65 år och äldre för att fastställa om dessa patienter svarar annorlunda på behandling än yngre patienter.

Takyfylaxi

Den kalciumökande effekten av Natpar kan minska med tiden hos vissa patienter. Svaret på kalciumkoncentrationen i serum vid administrering av Natpar ska övervakas regelbundet för att upptäcka detta och diagnosen takyfylaxi övervägas.

Om serumkoncentrationen av 25-OH vitamin-D är låg kan lämpligt tillskott återställa serumkalciumsvaret på Natpar (se avsnitt 4.2).

Urolitiasis

Natpar har inte studerats hos patienter med urolitiasis. Natpar bör användas med försiktighet hos patienter med aktiv urolitiasis, eller som nyligen haft urolitiasis, på grund av risk att förvärra detta tillstånd.

Överkänslighet

Efter marknadsintroduktionen har det förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner hos patienter som tar Natpar. Överkänslighetsreaktioner kan inkludera anafylaxi, dyspné, angioödem, urtikaria, hudutslag och så vidare. Om tecken eller symtom på en allvarlig överkänslighetsreaktion uppkommer ska behandling med Natpar sättas ut och överkänslighetsreaktionen behandlas enligt standardvård. Patienten ska övervakas tills tecken försvinner och symtom går över (se avsnitt 4.3 och 4.8). Om Natpar sätts ut är övervakning avseende hypokalcemi nödvändig (se avsnitt 4.2).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De inotropa effekterna av hjärtglykosider påverkas av kalciumnivåer i serum. Kombinerad användning av Natpar och hjärtglykosider (t.ex. digoxin eller digitoxin) kan predisponera för digitalistoxicitet om hyperkalcemi utvecklas. Ingen läkemedelsinteraktionsstudie har utförts med hjärtglykosider och Natpar (se avsnitt 4.4).

Hos patienter som behandlas med läkemedel som påverkar kalciumnivåerna i serum (t.ex. litium, tiazider) ska kalciumnivåer i serum övervakas.

Samtidig administrering av alendronsyra och Natpar kan leda till en minskning av den kalciumsparande effekten, som kan påverka normaliseringen av serumkalcium. Samtidig användning av Natpar och bisfosfonater rekommenderas inte.

Natpar är ett protein som inte metaboliseras av och inte hämmar hepatiska mikrosomala läkemedelsmetaboliserande enzymer (t.ex. cytokrom P450 isoenzymer). Natpar är inte proteinbundet och har en låg distributionsvolym.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Natpar hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

En risk för den gravida kvinnan eller för fostrets utveckling kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska sätta in eller avbryta/avstå från behandling med Natpar under graviditet efter att man tagit hänsyn till de kända riskerna med behandling jämfört med fördelen med behandling för kvinnan.

Amning

Det är okänt om Natpar utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakologiska data för råtta har visat att Natpar utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Natpar efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om Natpars effekter på fertiliteten hos människa. Djurdata tyder inte på någon nedsättning av fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Natpar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom neurologiska symtom kan vara ett tecken på okontrollerad hypoparathyreoidism bör patienter med kognitions- eller uppmärksamhetsstörning rådas att avstå från att köra bil eller använda maskiner tills symptomen har klingat av.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna bland patienter behandlade med Natpar var hyperkalcemi, hypokalcemi och de kliniska manifestationer som associeras med dessa inklusive huvudvärk, diarré, kräkningar, parestesi, hypoestesi och hyperkalciuri. I de kliniska studierna var dessa reaktioner i allmänhet lätta till måttliga i svårighetsgrad och övergående, och behandlades med justeringar av doserna av Natpar, kalcium och/eller aktivt vitamin D (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Tabell över biverkningar

Biverkningar hos patienter behandlade med Natpar i den placebokontrollerade studien och efter marknadsintroduktionen anges nedan efter MedDRA:s organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Alla biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen anges i kursiv stil.

Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighets-reaktioner (dyspné, angioödem, urtikaria, hudutslag)
Metabolism och nutrition	hyperkalcemi, hypokalcemi	hypomagnesemi [†] , tetani [†]	
Psykiska störningar		ångest [†] , sömnlöshet*	

Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk ^{*,†} , hypoestesi [†] , parestesi [†]	somnolens [*]	
Hjärtat		palpitationer ^{*,†}	
Blodkärlet		hypertoni [*]	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta [†]	
Magtarmkanalen	diarré ^{*,†} , illamående [*] , kräkningar [*]	smärta i övre delen av buken [*]	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi [*] , muskelspasmer [†]	muskelryckningar [†] , muskuloskeletal smärta [†] , myalgi [†] , nacksmärta [†] , smärta i extremiteter	
Njurar och urinvägar		hyperkalciuri [*] , pollakisuri [†]	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		asteni [*] , bröstsmärta [†] , trötthet, reaktioner vid injektionsstället, törst [*]	
Undersökningar		anti-PTH antikroppar, minskning av 25-hydroxikolekalciferol i blod [†] , minskning av vitamin D	

*Tecken och symtom som eventuellt är associerade med hyperkalcemi som har observerats i kliniska studier.

†Tecken och symtom som eventuellt är associerade med hypokalcemi som har observerats i kliniska studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyperkalcemi och hypokalcemi uppstod vanligtvis under dositreringsperioden. Risken för allvarlig hypokalcemi var störst efter utsättning av Natpar. Fall av hypokalcemi, som lett till krampanfall, har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

I en placebokontrollerad studie upplevde 9,5 % (8/84) av de Natpar-behandlade patienterna och 15 % (6/40) av de placebobehandlade patienterna en reaktion vid injektionsstället. Samtliga var lätta eller måttliga i svårighetsgrad.

Immunogenicitet

I överensstämmelse med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller peptider, kan administrering av Natpar orsaka utveckling av antikroppar. I en placebokontrollerad studie på vuxna med hypoparatyreoidism var förekomsten av antikroppar mot parathormon (PTH) 8,8 % (3/34) och 5,9 % (1/17) hos patienter som fick subkutan administrering av 50-100 mikrogram Natpar respektive placebo en gång dagligen i 24 veckor.

I alla kliniska studier på patienter med hypoparatyreoidism efter behandling med Natpar i upp till 7,4 år var incidensfrekvensen för immunogenicitet 16/87 (18,4 %) och föreföll inte öka med tiden. Dessa 16 patienter hade låg antikroppstiter mot PTH och av dessa blev 12 patienter senare negativa. Den synbarligen övergående förekomsten av antikroppar mot PTH beror troligen på den låga titern. Två av dessa patienter hade antikroppar med neutraliserande aktivitet; dessa patienter bibehöll ett kliniskt svar utan några tecken på immunrelaterade biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka hyperkalcemi med symtom som kan omfatta palpitationer, EKG-förändringar, hypotoni, illamående, kräkningar, yrsel och huvudvärk. Svår hyperkalcemi kan vara ett livshotande tillstånd som kräver akut medicinsk vård och noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumhomeostas, paratyreoideahormoner och analoger, ATC-kod: H05AA03

Verkningsmekanism

Endogent parathormon (PTH) utsöndras av bisköldkörtlarna som en polypeptid med 84 aminosyror. PTH utövar sin effekt via parathormonreceptorer på cellytan som finns i skelett-, njur- och nervvävnad. Parathormonreceptorer tillhör familjen G-proteinkopplade receptorer.

PTH har en mängd viktiga fysiologiska funktioner som inkluderar dess centrala roll vid reglering av serumkalcium- och fosfatnivåer inom snävt reglerade nivåer, reglering av renal kalcium- och fosfatutsöndring, aktivering av vitamin D och upprätthållande av normal skelettsammansättning.

Natpar framställs i *E. coli* med hjälp av rekombinant DNA-teknik och är identiskt med sekvensen av de 84 aminosyror hos endogent humant parathormon.

Farmakodynamisk effekt

PTH (1-84) är den huvudsakliga regulatorn av kalciumhomeostas i plasma. I njurarna ökar PTH (1-84) renal tubulär reabsorption av kalcium och främjar fosfatutsöndring.

Den totala effekten av PTH är att öka kalciumkoncentrationen i serum, minska urinutsöndringen av kalcium och sänka fosfatkoncentrationen i serum.

Natpar har samma primära aminosyrasekvens som endogent parathormon och kan förväntas ha samma fysiologiska effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och klinisk effekt av Natpar hos vuxna med hypoparatyreoidism kommer från en randomiserad, placebokontrollerad studie och en öppen förlängningsstudie. I dessa studier självadministrerades Natpar i dagliga doser om 25 till 100 mikrogram per subkutan injektion.

Studie 1 – REPLACE

Målet med denna studie var att upprätthålla serumkalcium med Natpar och samtidigt minska eller ersätta oralt kalcium och aktivt vitamin D. Studien var en 24 veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. I denna studie randomiserades patienter med kronisk hypoparatyreoidism som fick kalcium och aktiva former av vitamin D (vitamin D metabolit eller vitamin D analoger) till Natpar (n = 84) eller placebo (n = 40). Den genomsnittliga åldern var 47,3 år (spridning 19 till 74 år); 79 % var kvinnor. Patienterna hade haft hypoparatyreoidism i genomsnitt i 13,6 år.

Vid randomiseringen minskades aktiva former av vitamin D med 50 % och patienterna randomiserades till Natpar 50 mikrogram dagligen eller till placebo. Randomiseringen följdes av en 12-veckors titreringsfas av Natpar och en 12-veckors underhållsfas av Natpar-dosen.

90 % av de randomiserade patienterna fullföljde 24 veckors behandling.

I effektanalysen ansågs de patienter som uppfyllde tre komponenter av ett tredelat responskriterium vara responders. En responder definierades med hjälp av ett sammansatt primärt effektmått med minst 50 % minskning av utgångsdosen av aktivt vitamin D OCH minst 50 % minskning av utgångsdosen av oralt kalcium OCH en albuminkorrigerad total kalciumkoncentration i serum som bibehölls eller normaliserades jämfört med utgångsvärdet ($\geq 1,875$ mmol/l) och inte översteg den övre normala laboratoriegränsen.

Vid slutet av behandlingen uppnådde 46/84 (54,8 %) patienter som behandlades med Natpar det primära effektmåttet mot 1/40 (2,5 %) patienter som fick placebo ($p < 0,001$).

Av de patienter som fullföljde studien var 34/79 (43 %) patienter som fått Natpar ej beroende av behandling med aktivt vitamin D och fick inte mer än 500 mg kalciumcitrat vid vecka 24, jämfört med 2/33 (6,1 %) patienter som fått placebo ($p < 0,001$).

69 % (58/84) av de patienter som randomiserades till Natpar visade en minskning av oralt kalcium på ≥ 50 % jämfört med 7,5 % (3/40) av de patienter som randomiserades till placebo. Den genomsnittliga procentuella förändringen från utgångsdosen av oralt kalcium var -51,8 % (SD 44,6) hos patienter som fick Natpar jämfört med 6,5 % (SD 38,5) i placebogruppen ($p < 0,001$). Dessutom visade 87 % (73/84) av de patienter som behandlades med Natpar ≥ 50 % minskning av oralt aktivt vitamin D mot 45 % (18/40) i placebogruppen.

Studie 2 – RACE

Studie 2 är en 6-års, långsiktig, öppen förlängningsstudie av daglig subkutan dosering av Natpar hos patienter med hypoparatyreoidism som fullföljt tidigare studier med Natpar.

Totalt 49 patienter rekryterades i studien. Patienterna fick doser på 25 mikrogram, 50 mikrogram, 75 mikrogram eller 100 mikrogram/dag i upp till ungefär 72 månader (genomsnitt 2 038 dagar [$\approx 5,6$ år]). Den kortaste exponeringstiden för Natpar var 41 dagar och den längsta exponeringstiden var 2 497 dagar ($\approx 6,8$ år).

61,2 % (30/49) av patienterna uppfyllde det primära effektmåttet vid avslutad behandling, definierat som en albuminkorrigerad total kalciumkoncentration i serum som normaliserades eller bibehölls jämfört med utgångsvärdet och översteg inte den övre normala laboratoriegränsen; ≥ 50 % minskning från baslinjen eller ≤ 500 mg dagligt kalciumtillskott; och ≥ 50 % reduktion från baslinjen eller $\leq 0,25$ μg av daglig kalcitrioltillskott i slutet av behandlingen.

Resultaten visar kvarstående fysiologiska effekter av PTH under 72 månader inklusive upprätthållande av genomsnittliga albuminkorrigerade kalciumnivåer i serum ($n = 49$, $2,09 (\pm 0,174)$ mmol/l vid baslinjen; $n = 38$, $2,08 (\pm 0,167)$ mmol/l vid 72 månader), en minskning av serumfosfat ($n = 49$, $1,56 (\pm 0,188)$ mmol/l vid baslinjen; $n = 36$, $1,26 (\pm 0,198)$ mmol/l vid 72 månader) och upprätthållande av normal kalciumfosfatprodukt ($< 4,4$ mmol²/l²) för alla patienter ($n = 49$ vid baslinjen, $n = 36$ vid 72 månader).

De långsiktiga effekterna inkluderade en minskning av medelvärdet av kalciumutsöndringen i urinen till det normala intervallet ($n = 48$, $8,92 (\pm 5,009)$ mmol/dag vid baslinjen; $n = 32$, $5,63 (\pm 3,207)$ mmol/dag vid 72 månader) och stabilisering av normala medelvärdet av serumkreatininnivåer ($n = 49$, $84,7 (\pm 18,16)$ $\mu\text{mol/l}$ vid baslinjen; $n = 38$, $78,2 (\pm 18,52)$ $\mu\text{mol/l}$ vid 72 månader). Dessutom upprätthölls normal benmineraldensitet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet på att skicka in studieresultat för Natpar för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypoparatyreoidism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Natpars farmakokinetik efter subkutan administrering i låret hos patienter med hypoparatyreoidism överensstämde med den som observerats hos friska postmenopausala kvinnor som fått parathormon i låret och i buken.

Absorption

Natpar som administrerades subkutant hade en absolut biotillgänglighet på 53 %.

Distribution

Efter intravenös administrering har Natpar en distributionsvolym på 5,35 l vid steady state.

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier visade att clearance av Natpar främst äger rum via processer i levern och att njurarna spelar en mindre roll.

Eliminering

I levern klyvs parathormon av katepsiner. I njurarna elimineras parathormon och C-terminala fragment genom glomerulär filtration.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Parathormon (rDNA) utvärderades i en öppen farmakokinetisk/farmakodynamisk studie i vilken 7 patienter med hypoparatyreoidism fick subkutana engångsdoser på 50 och 100 mikrogram med ett 7 dagars washout-intervall mellan doserna.

Maximala plasmakoncentrationer (genomsnittlig T_{max}) av parathormon (rDNA) uppnås inom 5 till 30 minuter med en andra, vanligtvis mindre topp vid 1 till 2 timmar. Den skenbara terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) var 3,02 och 2,83 timmar för 50 respektive 100 mikrogramsdosen. De maximala genomsnittliga ökningarna av serumkalcium, vilka inträffade vid 12 timmar, var cirka 0,125 mmol/l och 0,175 mmol/l med 50 respektive 100 mikrogramsdosen.

Effekt på mineralmetabolism

Behandling med Natpar ökar kalciumkoncentrationen i serum hos patienter med hypoparatyreoidism och detta sker på ett dosrelaterat sätt. Efter en engångsinjektion av parathormon (rDNA) uppnådde genomsnittligt totalt serumkalcium sitt maximum efter 10 till 12 timmar. Kalciumökningen kvarstår i mer än 24 timmar efter administrering.

Kalciumutsöndring i urin

Behandling med Natpar minskar kalciumutsöndringen i urin med 13 och 23 % (50 respektive 100 mikrogramsdos) till en lägsta nivå vid tidpunkten 3 till 6 timmar, och återgår till nivåerna före dosering vid 16 till 24 timmar.

Fosfat

Efter injektion av Natpar minskar fosfatnivåerna i serum proportionellt mot PTH(1-84)-nivåerna under de första 4 timmarna och kvarstår i 24 timmar efter injektion.

Aktivt vitamin D

Nivåerna av $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i serum ökar efter en engångsdos av Natpar till maximala nivåer vid cirka 12 timmar med en återgång till nära utgångsnivåer vid 24 timmar. En större ökning av nivåerna av $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i serum observerades med 50 mikrogramsdosen än med 100 mikrogramsdosen, sannolikt på grund av direkt hämning av det renala enzymet 25-hydroxivitamin D-1-hydroxylas av serumkalcium.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie på patienter utan hypoparatyreoidism utfördes på 6 män och 6 kvinnor med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering 7-9 [grad B]) och jämfördes med en matchande grupp på 12 patienter med normal leverfunktion. Efter en subkutan engångsdos på 100 mikrogram var de genomsnittliga C_{max} - och utgångsvärdeskorrigerade C_{max} -värdena 18 % till 20 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion än hos dem med normal leverfunktion. Det fanns inga tydliga skillnader i profilerna för total kalciumkoncentration-tid i serum mellan de två leverfunktionsgrupperna. Ingen dosjustering av Natpar rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken efter en subkutan engångsdos av Natpar på 100 mikrogram utvärderades hos 16 patienter utan nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CL_{cr}) > 80 ml/min) och 16 patienter med nedsatt njurfunktion. Den genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}) av PTH efter 100 mikrogram parathormon (rDNA) hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30 till 80 ml/min) var cirka 23 % högre än vad som observerades hos patienter med normal njurfunktion. Exponeringen för PTH mätt med AUC_{0-last} och utgångsvärdeskorrigerad AUC_{0-last} var cirka 3,9 % respektive 2,5 % högre än vad som observerades hos patienter med normal njurfunktion.

Baserat på dessa resultat är ingen dosjustering nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30 till 80 ml/min). Inga studier utfördes på patienter som fick njurdialys. Det finns inga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data på pediatrika patienter är inte tillgängliga.

Äldre

Kliniska studier med Natpar omfattade inte tillräckligt antal patienter i åldern 65 år och äldre för att avgöra om dessa patienter svarar annorlunda än yngre patienter.

Kön

Inga kliniskt relevanta könsskillnader observerades i REPLACE-studien.

Vikt

Ingen dosjustering baserad på vikt är befogad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, mutagenicitet, effekter på fertilitet och allmän reproduktion, samt lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Råttor som behandlades med dagliga injektioner av Natpar i 2 år hade en dosberoende ökad benbildning och en ökad incidens av skelettumörer, inklusive osteosarkom, sannolikt beroende på en icke-gentoxisk mekanism. På grund av skillnader i skelettfysiologi hos råttor och människa är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd. Inga osteosarkom har observerats i kliniska studier.

Natpar hade ingen negativ påverkan på fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos råttor, embryofetal utveckling hos råttor och kanin eller pre-/postnatal utveckling hos råttor. En minimal mängd Natpar utsöndras i mjölk hos lakterande råttor.

Hos apor som fick dagliga subkutana doser under 6 månader sågs en ökad förekomst av renal tubulär mineralisering vid exponeringsnivåer som var 2,7 gånger högre än de kliniska exponeringsnivåerna vid den högsta dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid

Mannitol

Citronsyramonohydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vätska

Metakresol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Beredd lösning

Efter beredning har kemisk och fysisk stabilitet av brukslösningen påvisats i upp till 14 dagar vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C) och i upp till 3 dagar vid förvaring utanför kylskåp men vid högst 25 °C under användningstiden på 14 dagar.

Förvara pennan som innehåller en beredd cylinderampull ordentligt stängd. Ljuskänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen i cylinderampullhållaren i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampullen med dubbelkammare av glas inuti cylinderampullhållaren är gjord av typ I-glas med 2 bromobutylgummiproppar och ett krymplock (aluminium) med en gummiförsegling av bromobutyl.

Natpar 25 mikrogram

En cylinderampull i den lila cylinderampullhållaren innehåller 350 mikrogram parathormon (rDNA) som pulver i den första kammaren och 1 000 mikroliter vätska i den andra kammaren (motsvarande 14 doser).

Natpar 50 mikrogram

En cylinderampull i den röda cylinderampullhållaren innehåller 700 mikrogram parathormon (rDNA) som pulver i den första kammaren och 1 000 mikroliter vätska i den andra kammaren (motsvarande 14 doser).

Natpar 75 mikrogram

En cylinderampull i den grå cylinderampullhållaren innehåller 1 050 mikrogram parathormon (rDNA) som pulver i den första kammaren och 1 000 mikroliter vätska i den andra kammaren (motsvarande 14 doser).

Natpar 100 mikrogram

En cylinderampull i den blå cylinderampullhållaren innehåller 1 400 mikrogram parathormon (rDNA) som pulver i den första kammaren och 1 000 mikroliter vätska i den andra kammaren (motsvarande 14 doser).

Förpackningsstorlek: Kartong innehållande 2 cylinderampuller.

För att indikera de olika styrkorna används färger på kartongen/cylinderampull etikett:

25 mikrogram – lila
50 mikrogram – röd
75 mikrogram – grå
100 mikrogram – blå

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parathormon (rDNA) injiceras genom att använda cylinderampullen tillsammans med en återanvändbar penna. Varje penna får bara användas av en patient. En ny, steril nål måste användas för varje injektion. Använd 31 G x 8 mm-pennålar. Efter beredning måste vätskan vara färglös och praktiskt taget fri från främmande partiklar; parathormon (rDNA) får inte användas om den färdigberedda lösningen är grumlig, färgad eller innehåller synliga partiklar.

SKAKA INTE under eller efter beredning; skakning kan orsaka denaturering av den aktiva substansen.

Läs bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln innan den återanvändbara pennan används.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 april 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 26 februari 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att samla in långtidsdata om klinisk effekt och säkerhet ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av en studie baserad på data hämtade från ett register med patienter med hypoparatyreoidism som får behandling med NATPAR. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska samla in data om kliniska hårda resultatmått (ben, förkalkningar i mjukvävnad och njurfunktion), tillsammans med data om hyperkalciuri och livskvalitet.	Innehavaren av godkännandet för försäljning ska planera att inkludera regelbundna lägesrapporter om registret i den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR).
Den slutliga kliniska studierapporten ska vara inlämnad senast:	31 december 2035

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14a.4 förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta effekten och säkerheten av NATPAR vid behandling av patienter med kronisk hypoparatyreoidism som inte kan kontrolleras på ett adekvat sätt med enbart standardbehandling, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra en randomiserad kontrollerad studie som jämför NATPAR med standardbehandling och med alternativ dosering enligt ett överenskommet protokoll.	
Den kliniska studierapporten ska vara inlämnad senast:	31 december 2026

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Natpar 25 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 50 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 75 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 100 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Parathormon (rDNA)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos innehåller 25 mikrogram parathormon (rDNA) i 71,4 mikroliter lösning efter beredning
En cylinderampull innehåller 350 mikrogram parathormon (rDNA).

En dos innehåller 50 mikrogram parathormon (rDNA) i 71,4 mikroliter lösning efter beredning
En cylinderampull innehåller 700 mikrogram parathormon (rDNA).

En dos innehåller 75 mikrogram parathormon (rDNA) i 71,4 mikroliter lösning efter beredning
En cylinderampull innehåller 1 050 mikrogram parathormon (rDNA).

En dos innehåller 100 mikrogram parathormon (rDNA) i 71,4 mikroliter lösning efter beredning
En cylinderampull innehåller 1 400 mikrogram parathormon (rDNA).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, mannitol, citronsyramonohydrat, metakresol, natriumhydroxid (för pH-justering),
vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 cylinderampuller i cylinderampullhållare

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

Använd med blandningsenhet, Natpar-penna, pennålar

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kassera blandad cylinderampull efter 14 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen i cylinderampullhållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Natpar 25

Natpar 50

Natpar 75

Natpar 100

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL CYLINDERAMPULLHÅLLARE
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Natpar 25 mikrogram/dos pulver till injektionsvätska, lösning
Natpar 50 mikrogram/dos pulver till injektionsvätska, lösning
Natpar 75 mikrogram/dos pulver till injektionsvätska, lösning
Natpar 100 mikrogram/dos pulver till injektionsvätska, lösning
Parathormon (rDNA)
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

FLIK MED PÅMINNELSETEXT (inkluderad i förpackningen)

Fäst nålen före blandning
Se bruksanvisningen

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Natpar 25 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 50 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 75 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Natpar 100 mikrogram/dos pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
bisköldkörtelhormon (parathormon)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Natpar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Natpar
3. Hur du använder Natpar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Natpar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Natpar är och vad det används för

Vad är Natpar?

Natpar är en hormonersättning för vuxna med nedsatt bisköldkörtelfunktion, ett tillstånd som kallas "hypoparatyreoidism".

Hypoparatyreoidism är en sjukdom som beror på låga nivåer av bisköldkörtelhormon, som produceras av bisköldkörtlarna i halsen. Detta hormon kontrollerar mängden kalcium och fosfat i blodet och urinen.

Om dina nivåer av bisköldkörtelhormon är för låga, kan du ha låga kalciumnivåer i blodet. Låga kalciumnivåer kan leda till symtom i många delar av kroppen, inklusive skelettet, hjärtat, huden, musklerna, njurarna, hjärnan och nerverna. En lista med symtom vid lågt kalcium finns i avsnitt 4.

Natpar är en syntetisk form av bisköldkörtelhormon som hjälper till att hålla kalcium- och fosfatnivåerna i blodet och urinen på en normal nivå.

2. Vad du behöver veta innan du använder Natpar

Använd inte Natpar

- om du är allergisk mot bisköldkörtelhormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du får eller tidigare har fått strålbehandling mot skelettet

- om du har cancer i skelettet eller andra cancerformer som har spridit sig till skelettet
- om du löper ökad risk att utveckla en skelettcancer som kallas osteosarkom (t.ex. om du har Pagets sjukdom eller andra skelettsjukdomar)
- om ett blodprov visar att du har oförklarliga ökningar av skelettspecifikt alkaliskt fosfat
- om du har pseudohypoparatyreoidism, ett sällsynt tillstånd där kroppen inte svarar tillfredsställande på det bisköldkörtelhormon som produceras av kroppen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Natpar.

Om du behandlas med Natpar kan du få biverkningar i samband med låga eller höga kalciumnivåer i blodet (se avsnitt 4 beträffande dessa biverkningar).

Det är mer sannolikt att dessa biverkningar uppstår:

- när du börjar med Natpar
- om du ändrar Natpar-dosen
- om du glömmer en av dina dagliga injektioner
- om du slutar att ta Natpar under en kort tid eller helt och hållet.

Du kan få ytterligare läkemedel för att behandla eller förhindra dessa biverkningar, eller så kan du bli ombedd att sluta med vissa av de läkemedel du tar. Dessa läkemedel inkluderar kalcium eller vitamin D.

Om du har svåra symtom kan läkaren ge dig ytterligare läkemedelsbehandling.

Läkaren kommer att kontrollera dina kalciumnivåer. Du kan behöva ändra Natpar-dosen eller sluta med injektionerna under en kort tid.

Prover och kontroller

Läkaren kommer att kontrollera hur du svarar på behandlingen:

- under de första 7 dagarna efter behandlingsstart och
- om din dos ändras.

Detta kommer att ske med hjälp av prover för att mäta kalciumnivån i blodet eller urinen. Läkaren kan be dig ändra den mängd kalcium eller vitamin D som du tar (i någon form, inklusive kalciumrika livsmedel).

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Natpar om du lider av njursten.

Barn och ungdomar

Natpar ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Natpar

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive:

- digoxin, även kallat digitalis, ett hjärtläkemedel
- läkemedel som används för att behandla benskörhet (osteoporos) och som kallas bisfosfonater, såsom alendronsyra
- läkemedel som kan påverka kalciumnivåerna i blodet, såsom litium eller vissa läkemedel som används för att öka mängden urin (diuretika).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Det finns begränsad mängd data från användningen av Natpar hos gravida kvinnor. Natpar har visat sig gå över i bröstmjolk på rått, men det är okänt om Natpar går över i bröstmjolk hos människa.

Läkaren beslutar om du ska påbörja behandling med Natpar. Läkaren beslutar också om du ska fortsätta ta detta läkemedel om du blir gravid eller börjar amma när du tar det.

Det är inte känt om Natpar har någon effekt på fertilitet.

Körförmåga och användning av maskiner

Natpar har ingen effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Hypoparathyreoidism i sig kan dock påverka din koncentration förmåga. Om din koncentration förmåga är nedsatt ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän koncentration förmågan har förbättrats.

Natpar innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Natpar

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa dig hur du använder Natpar-pennan.

Natpar ges som en subkutan (under huden) injektion varje dag, med en penna för att hjälpa dig injicera läkemedlet.

Den "återanvändbara Natpar-pennan" kallas "Natpar-pennan" eller "pennan" i denna information.

Dos

Rekommenderad startdos Natpar är 50 mikrogram per dag.

- Läkaren kan dock börja med att ge dig 25 mikrogram per dag baserat på ett blodprovsresultat.
- Efter 2 till 4 veckor kan läkaren justera dosen.

Dosen av Natpar varierar från person till person. Man kan behöva mellan 25 och 100 mikrogram Natpar per dag.

Läkaren kan be dig ta andra läkemedel såsom kalciumtillskott eller vitamin D samtidigt som du tar Natpar. Läkaren kommer att tala om för dig hur mycket du ska ta varje dag.

Hur du använder pennan

Läs "Avsnitt 7. Bruksanvisning" i denna information innan du använder pennan.

Använd inte pennan om lösningen är grumlig eller färgad eller innehåller synliga partiklar.

Läkemedlet måste blandas innan du använder pennan första gången.

Efter att du har blandat läkemedlet är Natpar-pennan redo att användas och läkemedlet kan injiceras under huden i låret. Injicera i det andra låret nästa dag och fortsätt att växla mellan de två låren.

Det rekommenderas starkt att läkemedlets namn och nummer på tillverkningsatsen (lot) noteras varje gång du får en dos av Natpar för att upprätthålla en förteckning över de tillverkningsatser som har använts.

Hur länge du ska använda Natpar

Fortsätt att använda Natpar så länge läkaren ordinerar det.

Om du har använt för stor mängd av Natpar

Om du av misstag injicerar mer än en dos Natpar en dag, ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att använda Natpar

Om du har glömt att använda Natpar (eller inte kan injicera det vid vanlig tidpunkt), ta injektionen så snart du kan men injicera inte mer än en dos samma dag.

Ta nästa dos Natpar vid vanlig tid nästa dag. Du kan behöva ta mer kalciumtillskott om du har tecken på låga nivåer av kalcium i blodet; se avsnitt 4 för symtom.

Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Natpar

Diskutera med läkaren om du vill sluta använda Natpar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Följande eventuellt allvarliga biverkningar kan uppstå vid användning av Natpar:

- Mycket vanliga: höga nivåer av kalcium i blodet, som kan uppkomma oftare när du påbörjar behandlingen med Natpar.
- Mycket vanliga: låga nivåer av kalcium i blodet; detta kan uppkomma oftare om du plötsligt slutar använda Natpar.

Symtom som har samband med höga eller låga kalciumnivåer anges i listan nedan. Om du upplever någon av dessa biverkningar, kontakta omedelbart läkare.

Andra biverkningar kan inkludera:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk^{*,†}
- stickningar och domningar i huden[†]
- diarré^{*,†}
- illamående och kräkningar^{*}
- ledvärk^{*}
- muskelspasmer[†]

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- känsla av nervositet eller oro[†]
- sömnproblem (känna sig sömning under dagen eller problem att sova på natten)*
- snabba eller oregelbundna hjärtslag*,[†]
- högt blodtryck*
- hosta[†]
- magsmärt*
- muskelryckningar eller kramper[†]
- muskelsmärt*
- nacksmärt*
- smärta i armar och ben
- ökad nivå av kalcium i urinen*
- behov att kissa ofta[†]
- trötthet och energibrist*
- bröstsmärt*
- rodnad och smärta vid injektionsstället
- törst*
- antikroppar (producerade av ditt immunsystem) mot Natpar
- i blodprover kan läkaren se minskade nivåer av vitamin D och magnesium[†]

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- allergiska reaktioner (överkänslighet), kan ge symptom såsom: svullnad i ansikte, läppar, mun eller tunga; andfåddhet; klåda; hudutslag; nässelutslag
- krampanfall på grund av låga nivåer av kalcium i blodet[†]

*Dessa biverkningar kan ha samband med hög nivå av kalcium i blodet.

[†]Dessa biverkningar kan ha samband med låg nivå av kalcium i blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Natpar ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på cylinderampullen och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före blandning

- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara cylinderampullen i cylinderampullhållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter blandning

- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara pennan som innehåller en blandad cylinderampull ordentligt stängd. Ljuskänsligt.
- Använd inte läkemedlet i mer än 14 dagar efter att det har blandats.
- Använd inte läkemedlet om det inte har förvarats på rätt sätt.

- Innan du fäster en ny nål på Natpar-pennan, kontrollera att lösningen är klar och färglös. Det är normalt att små bubblor ses. Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig, färgad eller innehåller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är parathormon (rDNA).

Läkemedlet finns i 4 olika styrkor i cylinderampuller (en cylinderampull innehåller 14 doser):

Natpar 25 mikrogram

En dos innehåller 25 mikrogram parathormon i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.

Natpar 50 mikrogram

En dos innehåller 50 mikrogram parathormon i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.

Natpar 75 mikrogram

En dos innehåller 75 mikrogram parathormon i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.

Natpar 100 mikrogram

En dos innehåller 100 mikrogram parathormon i 71,4 mikroliter lösning efter beredning.

Övriga innehållsämnen i cylinderampullen (för alla styrkor) är:

I pulvret:

- natriumklorid
- mannitol
- citronsyramonohydrat
- natriumhydroxid (för pH-justering)

I vätskan:

- metakresol
- vatten för injektionslösningar

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

En cylinderampull Natpar innehåller läkemedel i form av ett pulver tillsammans med en vätska för att tillverka en injektionsvätska, lösning. Cylinderampullen är tillverkad av glas med en gummiförsegling högst upp. Cylinderampullen är innesluten i en behållare av plast.

Natpar finns i förpackningar med 2 cylinderampuller i hållare.

Färgen på kartongen/cylinderampullen visar styrkan på Natpar:

Natpar 25 mikrogram/dos

Lila cylinderampull.

Natpar 50 mikrogram/dos

Röd cylinderampull.

Natpar 75 mikrogram/dos

Grå cylinderampull.

Natpar 100 mikrogram/dos
Blå cylinderampull.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда 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

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 OU
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Denna bruksanvisning är avsedd att hjälpa dig förbereda, injicera och förvara Natpar-pennan.

Anvisningarna är indelade i 5 steg

Lär känna delarna på Natpar-pennan och Natpar-läkemedlet
Hur du förbereder och blandar Natpar
Hur du förbereder Natpar-pennan
Hur du ger den dagliga dosen
Hur läkemedlet ska förvaras

Om du behöver hjälp vid något tillfälle, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
Du kan också kontakta Takeda på medinfoEMEA@takeda.com.

Vad du behöver veta innan du börjar

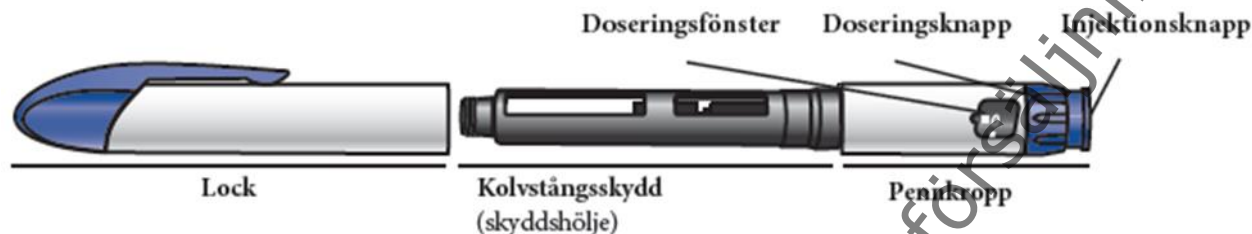
- Använd INTE Natpar-pennan förrän läkaren eller sjuksköterskan har visat hur du använder den.
- Använd denna bruksanvisning varje gång du blandar läkemedlet, förbereder pennan eller ger en injektion så att du inte glömmer något steg.
- En ny nål måste fästas på injektionspennan varje dag.
- En ny cylinderampull ska förberedas en gång var 14:e dag.
- Använd INTE detta läkemedel om du märker att det är grumligt, färgat eller innehåller synliga partiklar.
- Förvara alltid cylinderampullen i kylskåpet (vid 2°C-8°C).
- Cylinderampullen får INTE frysas.
- Använd INTE en cylinderampull som varit frusen.
- Kasta alla blandade cylinderampuller som är äldre än 14 dagar.
- Ta bara en dos per dag.
- Rengör Natpar-pennan genom att torka av den på utsidan med en fuktig trasa. Lagg INTE pennan i vatten och rengör den inte med någon vätska.
- Kasta den använda cylinderampullen med Natpar enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Natpar-pennan kan återanvändas i upp till 2 år.

Lär känna delarna på Natpar-pennan och Natpar-läkemedlet

Lär känna delarna på Natpar-pennan

Delar på Natpar-pennan

Notera: Kolvstängsskyddet (skyddshölje) skyddar kolvstängan under transport från fabriken. Kasta kolvstängsskyddet när du är redo att använda pennan.



Cylinderampull

Natpar cylinderampull innehåller läkemedelspulver och vätska att blanda pulvret med. Du måste blanda pulvret och vätskan i cylinderampullen innan du använder Natpar-pennan.

- En cylinderampull innehåller **14** doser.
- Dosräknaren visar hur många doser som finns kvar i cylinderampullen.



Andra tillbehör som krävs:

Notera: Spritservetterna, injektionsnålarna och riskavfallsbehållaren medföljer inte förpackningen. Datumlogg för läkemedelsberedning finns i bruksanvisningen.

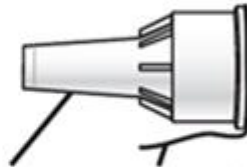
Datumlogg	
Datum	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

Datumlogg

Använd spritservetten för att rengöra injektionsområdet



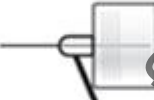
Engångsnål (skiss av delarna)



Yttre nålskydd



Pappersflik



Inre nålskydd

Nål



(Exempel på riskavfallsbehållare)

Blandningsenhet



Kolvstång (utdragen)

Hjul

Hur du förbereder och blandar Natpar

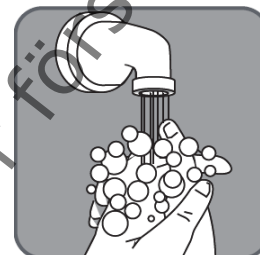
Du måste blanda Natpar innan du kan använda det. När du har blandat läkemedlet kan det användas för upp till **14** injektioner (**14** doser).

Om det är första gången du använder Natpar själv, kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du blandar Natpar cylinderampullen.

1. När du förbereder injektion av en dos, ska du ta ut Natpar cylinderampullen ur kylskåpet.

Notera: Förvara alltid cylinderampullen i kylskåpet förutom när du bereder och injicerar läkemedlet.

- Tvätta och torka händerna.
- Samla ihop tillbehören, inklusive:
 - Blandningsenheten
 - Ny Natpar cylinderampull från kylskåpet
 - Ny pennål för engångsbruk
 - Riskavfallsbehållare
 - En blyerts- eller bläckpenna för att anteckna de datum du blandar cylinderampullen
 - Datumlogg (finns i bruksanvisningen)
 - Din Natpar-penna för att injicera läkemedlet
 - Den här bruksanvisningen



2. Fyll i datum i datumloggen.

Datumlogg

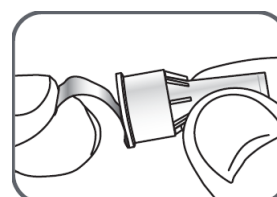
Instruktioner:

- Skriv in dagens datum i utrymmet bredvid "**Blandningsdatum**".
- Ange datumet **14** dagar framåt i utrymmet bredvid "**Kastas den**" (samma veckodag 2 veckor senare).
- Kasta cylinderampullen när datumet "**Kastas den**" infaller, även om det finns läkemedel kvar i cylinderampullen. Använd **inte** cylinderampullen när datumet "**Kastas den**" infaller.
- En pennål **måste** fästas för att blanda en ny cylinderampull.

Cylinderampull 1	
Blandningsdatum:	___/___/___
Kastas den:	___/___/___ (Samma veckodag 2 veckor senare)

Cylinderampull 2	
Blandningsdatum:	___/___/___
Kastas den:	___/___/___ (Samma veckodag 2 veckor senare)

3. Ta bort pappersfliken från det yttre nålskyddet.



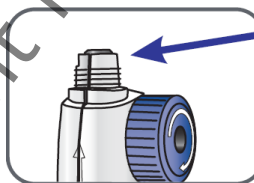
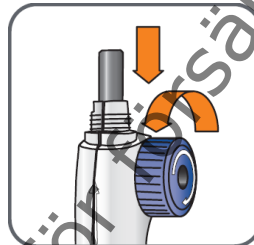
4. **Skruva fast pennålen medurs på cylinderampullen.**

- Kontrollera att pennålen är rak och sitter fast ordentligt på cylinderampullen (den bredare kanten på nålskyddet måste vidröra "skuldran" på cylinderampullen).
- Ta **inte** bort det yttre eller inre nålskyddet förrän du är redo att ge läkemedlet.



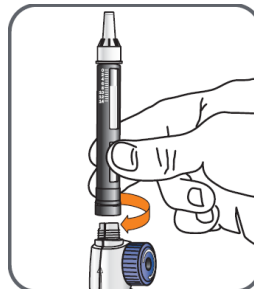
5. Vrid hjulet på blandningsenheten moturs för att dra in kolvstången om den inte redan är indragen.

- Kontrollera att kolvstången på blandningsenheten ser ut så här (helt indragen).



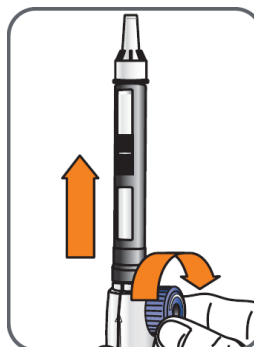
6. Skruva fast Natpar cylinderampullen medurs på blandningsenheten.

- Pennålen måste sitta fast ordentligt.

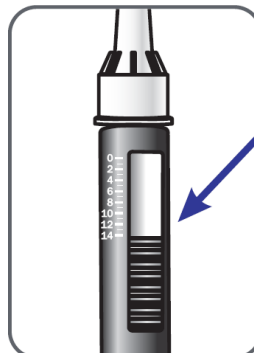


7. **Med det yttre nålskyddet riktat uppåt, vrid hjulet långsamt medurs tills propparna inuti cylinderampullen inte längre rör sig och tills hjulet rör sig fritt.**

- Håll nålen riktad uppåt.
- Håll **INTE** blandningsenheten i vinkel.



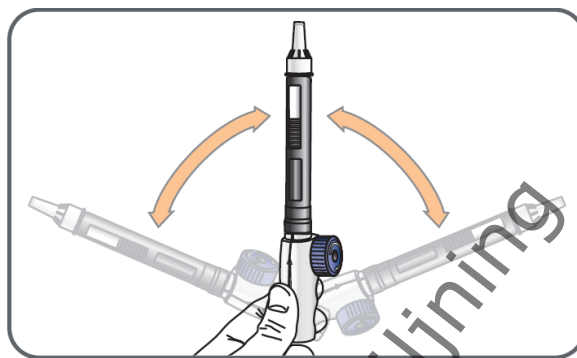
8. Kontrollera att propparna ser ut så här och sitter ihop.



9. Håll blandningsenheten med den fästa cylinderampullen med nålen riktad uppåt, och rör **försiktigt** cylinderampullen från sida till sida (från kl. 9 till kl. 15) cirka 10 gånger för att **lösa upp pulvret** som finns i cylinderampullen.

- **Skaka INTE cylinderampullen.**
- Kontrollera att nålen är riktad uppåt.
- Lägg ned blandningsenheten med fäst cylinderampull och vänta 5 minuter för att låta pulvret lösas upp helt.

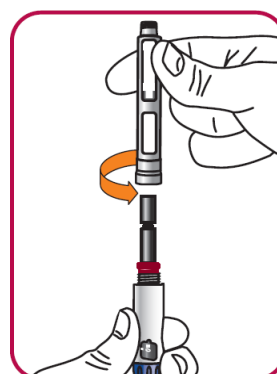
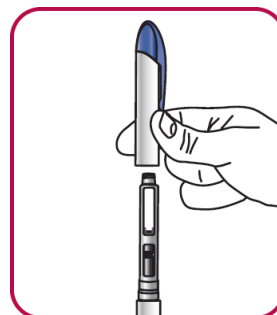
Kontrollera lösningen innan du **ger varje daglig dos**. Om lösningen är grumlig, innehåller synliga partiklar eller om den inte är färglös efter 5 minuter, **använd inte läkemedlet. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska**. Det är normalt att små bubblor ses.



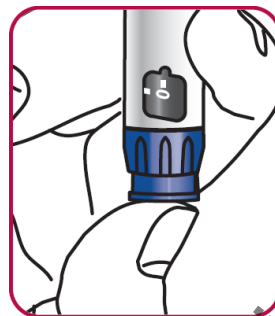
Hur du förbereder Natpar-pennan

Du förbereder Natpar-pennan **en gång** var **14:e** dag.

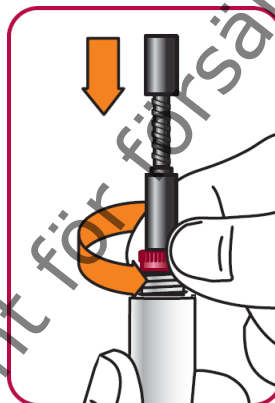
1. Ta upp pennan och ta bort locket. Spara locket till senare.
2. Skruva bort kolvstångsskyddet (**skyddshölje**) eller den tomma cylinderampullen moturs och kasta i en riskavfallsbehållare.



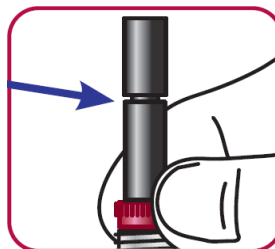
3. Tryck på injektionsknappen. Du ska se "0" i linje med skåran i doseringsfönstret. Om du inte ser "0" vid skåran, tryck på injektionsknappen tills den är i linje.



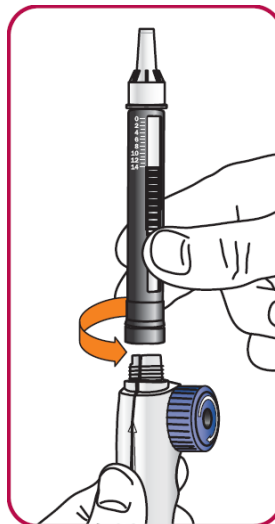
4. Dra in kolvstången. Om kolvstången är utdragen, vrid den mörka röda ringen moturs för att dra in den. Dra inte åt ringen för mycket.



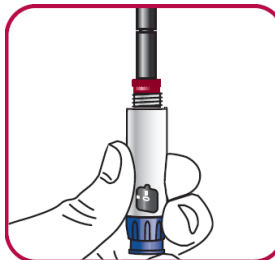
5. Kontrollera kolvstången. Den har ett litet mellanrum om du har gjort det på rätt sätt.



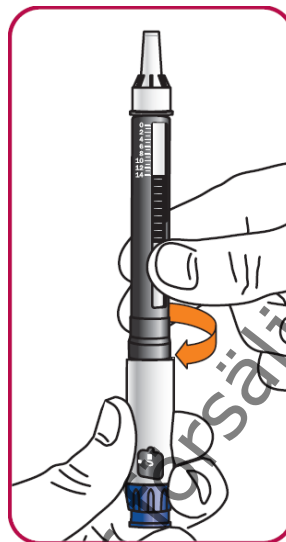
6. Skruva bort cylinderampullen moturs från blandningsenheten och lägg ned blandningsenheten.



7. Fäst cylinderampullen på pennan. Ta tag i pennkroppen och håll den med kolvstången riktad uppåt.

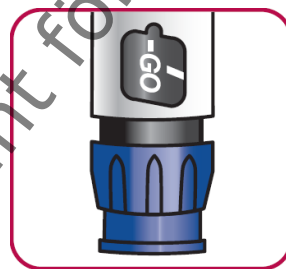


8. Med det yttre nålskyddet riktat uppåt, skruva fast cylinderampullen på pennan medurs tills det inte finns något mellanrum mellan cylinderampullen och pennan.

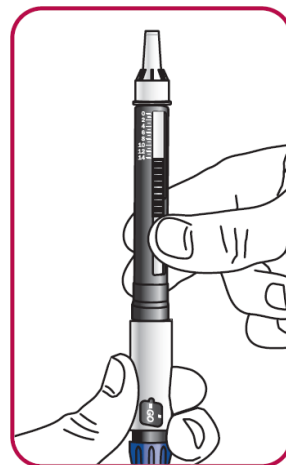


9. **Ladda Natpar-pennan**

Vrid doseringsknappen medurs tills ”GO” visas i linje med skåran i doseringsfönstret.

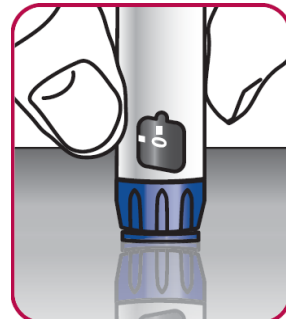


10. Håll pennan med det yttre nålskyddet riktat uppåt.



11. Tryck injektionsknappen mot en plan yta, t.ex. en bordsyta, tills ”0” är i linje med skåran i doseringsfönstret.

- Det är normalt att du ser 1 eller 2 droppar vätska vid nålen under detta steg.
- Ta **inte** bort cylinderampullen från pennan förrän datumet ”**Kastas den**” infaller eller cylinderampullen är tom.
- Ladda bara pennan 1 gång för varje ny cylinderampull.



Hur du ger den dagliga dosen

OBS! Om du precis har blandat läkemedlet och förberett pennan och pennålen sitter fast, gå direkt vidare till ”Innan du injicerar den dagliga dosen” (steg 6 i det här avsnittet) för anvisningar om hur du ger injektionen med hjälp av Natpar-pennan.

Om du behöver hjälp vid något tillfälle, kontakta läkare eller sjuksköterska.

1. Tvätta och torka händerna.
2. Samla ihop tillbehören som omfattar:

- Ta ut Natpar-pennan från kylskåpet
- Ny pennål för engångsbruk
- Riskavfallsbehållare
- Spritservett

Notera: Förvara alltid den blandade cylinderampullen i pennan i kylskåpet förutom när du bereder och injicerar läkemedlet.

3. **Kontrollera cylinderampullen.**

Ta bort locket från Natpar-pennan. Den blandade cylinderampullen ska vara inuti.



4. Innan du fäster en ny nål på pennan, kontrollera:

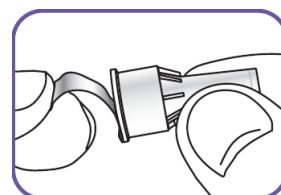
- Om lösningen är klar, **färglös** och fri från synliga partiklar. Det är normalt att små bubblor ses.
Om lösningen inte är klar eller fri från synliga partiklar, **använd inte läkemedlet. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.**

Du måste förbereda en ny Natpar cylinderampull om:

- det inte finns någon dos kvar i pennan (dosräknaren är på ”0”)
eller
- datumet ”**Kastas den**” har uppnåtts (se datumlogg).

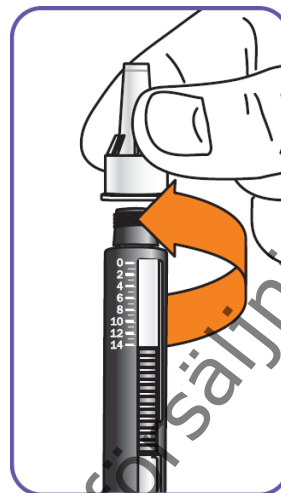
5. Fästa en ny nål:

- Ta bort pappersfliken från det yttre nålskyddet.
- Håll pennan upprätt i ett stadigt grepp.
- Håll nålskyddet rakt medan du skruvar fast det ordentligt medurs på cylinderampullen (den



bredare kanten på nålskyddet ska vidröra ”skuldran” på cylinderampullen).

- Låt det yttre nålskyddet sitta kvar.



6. **Innan du injicerar den dagliga dosen:**

- Använd INTE en cylinderampull som varit frusen.
- Kasta alla blandade cylinderampuller om datumet ”**Kastas den**” har uppnåtts (se datumlogg).

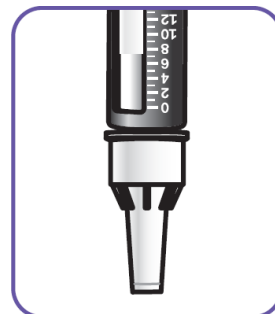
7. Tvätta injektionsområdet på låret med en spritservett. Injicera i växlande lår varje dag.



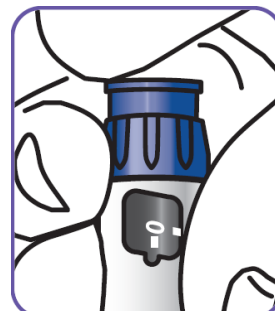
Kontrollera att det yttre nålskyddet alltid är riktat nedåt under steg 8 till 17.

8. Håll Natpar-pennan med nålen riktad rakt ned.

- **Håll nålen nedåt tills injektionen är avslutad.**



9. Håll pennan så att du kan se doseringsfönstret.



10. Vrid doseringsknappen tills ”GO” visas i linje med skåran i doseringsfönstret. Vrid **inte** doseringsknappen förbi ”GO”.

- **Om doseringsknappen är svår att vrida**, kanske du inte har tillräckligt med vätska kvar.

Kontrollera **doseräknaren** på cylinderampullen för att se om det finns några doser kvar eller kontrollera datumet för ”**Kastas den**” på datumlogg för att se om det har gått mer än **14 dagar**.



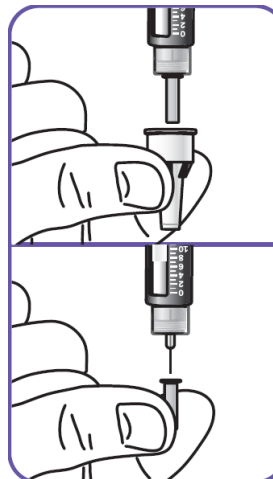
11. Knacka försiktigt 3 **till 5** gånger på cylinderampullen. Detta tar bort luftbubblor från nålen.



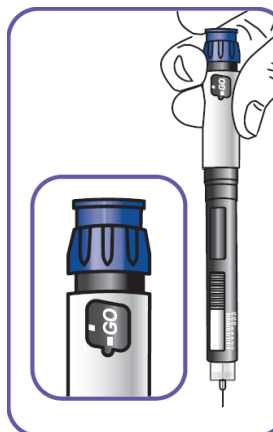
12. **Förbereda nålen för att ge injektionen.**

Utan att skruva loss:

- Dra det yttre nålskyddet rakt ut och lägg det åt sidan.
- Dra därefter av det inre nålskyddet och kasta det.



13. Håll pennan så att du ser ”GO” i doseringsfönstret med pennnålen riktad nedåt.

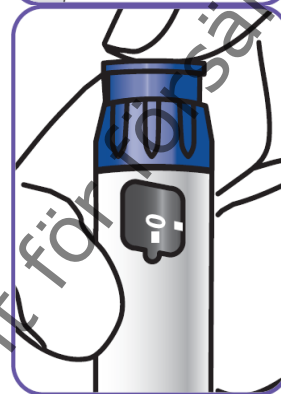


14. Läs igenom steg 15, 16 och 17 noggrant **innan** du injicerar läkemedlet.

15. Tryck in nålen helt i låret (du kan nypa ihop ett hudveck om läkaren eller sjuksköterskan sagt att du ska göra det). Kontrollera att **"GO"** visas i doseringsfönstret.



16. Tryck på injektionsknappen tills **"0"** är i linje med skåran i doseringsfönstret. Du ska se och känna att doseringsknappen vrids tillbaka till **"0"**. **Räkna långsamt till 10.**



Viktig information om injektionen:

För att förhindra underdosering måste du hålla kvar nålen i huden under 10 sekunder **EFTER** att du har tryckt på injektionsknappen.

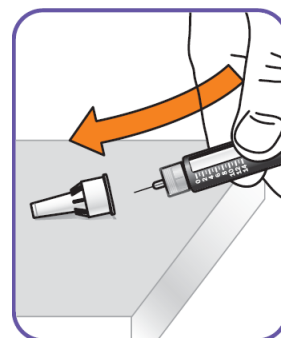


17. Dra nålen rakt ut från låret.

- Det är normalt att 1 eller 2 droppar vätska ses vid nålen under detta steg.
- Om du tror att du inte har fått en hel dos, ta inte ytterligare en dos. Kontakta läkaren. Du kan behöva ta kalcium eller vitamin D.

18. Sätt försiktigt tillbaka det yttre nålskyddet på den exponerade nålen genom att använda en skopteknik.

- Kontrollera att nålen trycks in helt i det yttre nålskyddet.



19. Skruva loss det yttre nålskyddet (med pennålen inuti) moturs samtidigt som du håller i cylinderampullen.

- Dela inte penna eller pennålar med någon annan. Du kan ge dem en infektion eller få en infektion av dem.

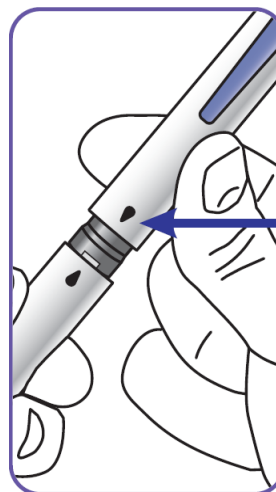
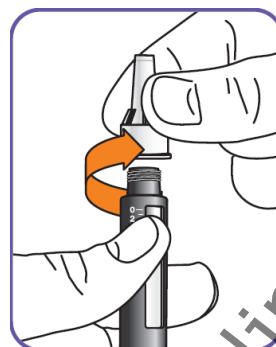
20. Kasta den använda nålen i en riskavfallsbehållare.

Fråga din läkare eller apotekspersonalen hur man kastar en full riskavfallsbehållare på rätt sätt.

21. Sätta tillbaka locket på pennan.

- En cylinderampull måste fästas på pennan innan du kan sätta tillbaka pennlocket.
- Rikta in fickklämman mot fliken på pennan.
- Tryck ihop lock och penna tills du hör ett klickljud.

22. Lägg Natpar-pennan i kylskåpet.



Hur läkemedlet ska förvaras

Natpar cylinderampull och pennor som innehåller en blandad cylinderampull ska alltid förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

- Cylinderampullen får **INTE** frysas.
- Använd **INTE** en cylinderampull som varit frusen.
- Kasta alla blandade cylinderampuller som är äldre än 14 dagar.