

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natpar 25 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 50 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 75 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Natpar 25 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 25 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA)* in 71,4 Mikroliter Lösung.

Jede Patrone enthält 350 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Natpar 50 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 50 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Jede Patrone enthält 700 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Natpar 75 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 75 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Jede Patrone enthält 1.050 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Natpar 100 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Jede Patrone enthält 1.400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

*Das in *E. coli* mittels DNS-Rekombinationstechnik hergestellte Parathyroidhormon (rDNA) ist identisch mit der 84-Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen Parathyroidhormons.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 0,32 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß und das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Natpar ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus angezeigt, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allgemeines

Die Therapie muss durch einen Arzt oder anderes qualifiziertes medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hypoparathyreoidismus überwacht werden.

Ziel der Behandlung mit Natpar ist ein kontrollierter Blutcalciumspiegel und die Verminderung der Symptome (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Optimierung der Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels sollte im Einklang mit den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Hypoparathyreoidismus erfolgen.

Vor Einleitung und während der Behandlung mit Natpar:

- Sicherstellen, dass die 25-OH-Vitamin-D-Speicher hinreichend sind.
- Sicherstellen, dass die Serumspiegel von Magnesium im Referenzbereich liegen.

Dosierung

Zu Beginn der Therapie mit Natpar

1. Die Behandlung wird mit 50 Mikrogramm einmal täglich als subkutane Injektion in den Oberschenkel (täglich wechselnd) begonnen. Wenn das Serumcalcium vor der Anwendung > 2,25 mmol/l beträgt, kann eine Initialdosis von 25 Mikrogramm erwogen werden.
2. Bei Patienten, die aktives Vitamin D anwenden und deren Serumcalcium vor der Anwendung über 1,87 mmol/l liegt, wird die Dosis des aktiven Vitamin D um 50 % gesenkt.
3. Bei Patienten, die Calciumpräparate einnehmen, bleibt die supplementierte Calciumdosis gleich.
4. Vor der Anwendung ist die Serumcalcium-Konzentration innerhalb von 2 bis 5 Tagen zu messen. Wenn das Serumcalcium vor der Anwendung unter 1,87 mmol/l oder über 2,55 mmol/l liegt, muss die Messung am nächsten Tag wiederholt werden.
5. Abhängig vom gemessenen Serumcalcium-Wert und der klinischen Beurteilung (d. h. Anzeichen und Symptome von Hypokalzämie oder Hyperkalzämie) wird die Dosis von aktivem Vitamin D oder Calciumpräparat oder beiden angepasst. Im Folgenden sind die für die gemessenen Serumcalciumspiegel empfohlenen Anpassungen für Natpar, aktives Vitamin D und Calciumpräparat angegeben.

| Serumcalcium vor der Anwendung | Als Erstes anpassen | Als Zweites anpassen | Als Drittes anpassen |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Natpar | Formen von aktivem Vitamin D | Calciumpräparat |
| <u>Über</u> der Normobergrenze (2,55 mmol/l)* | Reduktion oder Absetzen von Natpar erwägen und Neubeurteilung durch Messen des Serumcalciums | Verringern oder absetzen** | Verringern |
| Höher als 2,25 mmol/l <u>und unter</u> der Normobergrenze (2,55 mmol/l)* | Reduktion erwägen | Verringern oder absetzen** | Keine Änderung, oder verringern, wenn aktives Vitamin D vor diesem Titrierungsschritt bereits abgesetzt wurde |

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Kleiner oder gleich 2,25 mmol/l und über 2 mmol/l | Keine Änderung | Keine Änderung | Keine Änderung |
| Unter 2 mmol/l | Erhöhung nach mindestens 2-4 Wochen unter stabiler Dosis erwägen | Erhöhen | Erhöhen |
| *Der Wert der Normobergrenze kann je nach Labor variieren **Absetzen bei Patienten, die die geringste verfügbare Dosis erhalten | | | |

6. Die Schritte 4 und 5 werden wiederholt, bis die angezielten Serumcalciumspiegel vor der Anwendung im Bereich von 2,0-2,25 mmol/l liegen, aktives Vitamin D abgesetzt worden ist und die Calciumsupplementierung zur Erfüllung des Tagesbedarfs ausreicht.

Anpassung der Natpar-Dosierung nach der Einleitungsphase

Während der Titrierung muss die Serumcalcium-Konzentration überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Natpar-Dosis kann etwa alle 2-4 Wochen schrittweise um jeweils 25 Mikrogramm bis auf eine tägliche Höchstdosis von 100 Mikrogramm erhöht werden. Eine Abdosierung auf ein Minimum von 25 Mikrogramm kann jederzeit erfolgen.

Es wird empfohlen, 8-12 Stunden nach der Natpar-Anwendung die Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegel zu messen. Wenn nach der Anwendung der Serumcalciumspiegel über der Normobergrenze liegt, zuerst aktives Vitamin D und Calciumpräparate reduzieren und den Fortschritt überwachen. Bevor eine Auftitrierung auf eine höhere Natpar-Dosis erwogen wird, sollten die Messungen der Serumcalciumspiegel vor und nach der Anwendung wiederholt werden und die Messwerte innerhalb eines akzeptablen Bereichs liegen. Wenn der Serumcalciumspiegel nach der Anwendung über der Normobergrenze bleibt, sollte die orale Calciumsupplementierung weiter reduziert oder ganz abgesetzt werden (siehe auch Tabelle zur Anpassung unter *Zu Beginn der Therapie mit Natpar*).

Unabhängig von der Höhe der Natpar-Dosis ist die Dosis zu reduzieren, wenn nach der Anwendung der Albumin-korrigierte Serumcalciumspiegel über der Normobergrenze liegt und aktives Vitamin D und orales Calcium vollständig abgesetzt wurden, oder wenn der Patient Symptome zeigt, die auf eine Hyperkalzämie hindeuten (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, muss Natpar so bald wie praktisch möglich angewendet werden. Abhängig von den auftretenden Hypokalzämie-Symptomen muss zusätzlich exogenes Calcium zugeführt und/oder aktives Vitamin D eingenommen werden.

Unterbrechen oder Abbruch der Behandlung

Ein abruptes Unterbrechen oder Abbrechen der Natpar-Therapie kann eine schwere Hypokalzämie zur Folge haben. Wenn die Therapie mit Natpar vorübergehend oder dauerhaft abgebrochen wird, müssen begleitend die Serumcalciumspiegel überwacht und bei Bedarf die Zufuhr von exogenem Calcium und/oder aktivem Vitamin D angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 5.2.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtscore von 7 bis 9 auf der Child-Pugh-Skala) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natpar bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Natpar kann vom Patienten selbst angewendet werden. Die Patienten müssen vom verschreibenden Arzt oder medizinischem Fachpersonal eine Schulung zur richtigen Injektionstechnik erhalten, besonders beim ersten Gebrauch.

Jede Dosis muss einmal täglich als subkutane Injektion abwechselnd in einen der Oberschenkel gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zum Gebrauch des Pen-Injektors, siehe Abschnitt 6.6 und die Hinweise in der Packungsbeilage.

Natpar darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Natpar ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei denen eine Strahlentherapie des Skeletts durchgeführt wird oder wurde
- mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen
- bei denen zu Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko für Osteosarkome besteht, etwa Patienten mit der Knochenkrankheit Morbus Paget oder Erbkrankheiten
- mit unklarer Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase
- mit Pseudohypoparathyreoidismus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jedes Mal, wenn Natpar bei einem Patienten angewendet wird, sollten unbedingt der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels notiert werden, um die jeweilige Charge dem Patienten zuordnen zu können.

Ziel der Behandlung mit Natpar ist es, einen Serumcalciumspiegel zu erreichen, der vor der nächsten Anwendung bei 2,0-2,25 mmol/l und 8-12 Stunden nach der Anwendung unter 2,55 mmol/l liegt.

Überwachung der Patienten während der Therapie

Während der Behandlung mit Natpar müssen die Serumcalciumspiegel vor der Injektion und in einigen Fällen auch nach der Anwendung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). In einer multizentrischen klinischen Studie waren die Albumin-korrigierten Serumcalcium- (ACSC) Werte 6-10 Stunden nach der Injektion durchschnittlich 0,25 mmol/l höher als die Werte vor der Injektion. Der höchste beobachtete Anstieg betrug 0,7 mmol/l. Wenn nach der Anwendung eine Hyperkalzämie beobachtet wird, kann, selbst bei akzeptablen Calciumspiegeln vor der Anwendung, eine Reduktion der Calcium-, Vitamin-D- oder Natpar-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkalzämie

Fälle von Hyperkalzämien wurden in klinischen Studien mit Natpar beschrieben. Eine Hyperkalzämie trat häufig während der Titrierungsphase auf, in der die Dosierungen für orales Calcium, aktives Vitamin D und Natpar angepasst wurden. Das Risiko einer Hyperkalzämie lässt sich minimieren,

wenn die empfohlene Dosierung und die Hinweise zur Überwachung eingehalten und die Patienten zu Symptomen einer Hyperkalzämie befragt werden. Sollte sich eine schwere Hyperkalzämie entwickeln (> 3,0 mmol/l oder mit Symptomen und über der Normobergrenze), sollte eine Hydratation und ein vorübergehendes Absetzen von Natpar, Calcium und aktivem Vitamin D erwogen werden, bis die Serumcalcium-Werte wieder im Normbereich liegen. Anschließend kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Natpar, Calcium und aktivem Vitamin D in geringeren Dosen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hypokalzämie

Hypokalzämie, eine häufig auftretende klinische Manifestation von Hypoparathyreoidismus, wurde in klinischen Studien mit Natpar berichtet. Die meisten in den klinischen Studien aufgetretenen Hypokalzämie-Ereignisse waren leicht bis mäßig ausgeprägt. Nach dem Absetzen von Natpar war das Risiko einer schwerwiegenden Hypokalzämie am größten. Wenn Natpar vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt wird, müssen begleitend die Serumcalciumspiegel überwacht und bei Bedarf die Zufuhr von exogenem Calcium und/oder aktivem Vitamin D erhöht werden. Das Risiko einer Hypokalzämie lässt sich minimieren, wenn die empfohlene Dosierung und die Hinweise zur Überwachung eingehalten und die Patienten zu Symptomen einer Hypokalzämie befragt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Begleitende Anwendung mit Herzglykosiden

Eine Hyperkalzämie beliebiger Ursache kann eine Prädisposition für Digitalis-Toxizität hervorrufen. Bei Patienten, die Natpar begleitend zu Herzglykosiden (wie Digoxin oder Digitoxin) anwenden, müssen die Serumcalcium- und Herzglykosidspiegel kontrolliert und die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Nieren- oder Lebererkrankung

Da Patienten mit schwerer Nieren- oder Lebererkrankung in den klinischen Studien nicht beurteilt wurden, sollte Natpar bei ihnen mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung bei jungen Erwachsenen

Bei jungen erwachsenen Patienten mit offener Epiphysenfuge sollte Natpar nur mit Vorsicht angewendet werden, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für ein Osteosarkom bestehen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Die Anzahl der in die klinischen Studien zu Natpar eingeschlossenen Probanden im Alter von 65 Jahren und älter war nicht ausreichend um festzustellen, ob sich das Ansprechen dieser Probanden von dem jüngerer Probanden unterscheidet.

Tachyphylaxie

Bei einigen Patienten kann die calciumsteigernde Wirkung von Natpar mit der Zeit abnehmen. Das Ansprechen des Serumcalciumspiegels auf die Anwendung von Natpar sollte daher in Abständen überwacht werden, um derartige Befunde festzustellen. Diagnostisch sollte das Vorliegen einer Tachyphylaxie in Betracht gezogen werden.

Bei einem niedrigen Serumspiegel von 25-OH-Vitamin D kann das erwünschte Ansprechen des Serumcalciums auf Natpar durch eine geeignete Supplementierung wiederhergestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die inotrope Wirkung von Herzglykosiden wird durch den Serumcalciumspiegel beeinträchtigt. Die kombinierte Anwendung von Natpar und Herzglykosiden (z. B. Digoxin oder Digitoxin) kann bei den Patienten eine Prädisposition für Digitalis-Toxizität hervorrufen, wenn sie eine Hyperkalzämie entwickeln. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Herzglykosiden und Natpar durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei allen Arzneimitteln mit Auswirkungen auf den Serumcalciumspiegel (z. B. Lithium, Thiazide) sollten die Serumcalciumspiegel der Patienten überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Alendronsäure und Natpar kann zu einer Verringerung der calciumsparenden Wirkung führen, was sich störend auf die Normalisierung des Serumcalciums auswirken kann. Die gleichzeitige Anwendung von Natpar und Bisphosphonaten wird nicht empfohlen.

Natpar ist ein Protein, das nicht von wirkstoffmetabolisierenden Enzymen in den Lebermikrosomen (z. B. Cytochrom-P450-Isoenzyme) verstoffwechselt wird und diese auch nicht hemmt. Natpar ist nicht proteingebunden und hat ein geringes Verteilungsvolumen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Natpar bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für die Schwangere oder den Fetus kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob während der Schwangerschaft eine Therapie mit Natpar eingeleitet bzw. abgebrochen werden soll. Dabei sind sowohl die bekannten Risiken der Therapie als auch der Nutzen für die Frau zu berücksichtigen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Natpar in die Muttermilch übergeht.

Die zur Verfügung stehenden pharmakologischen Daten vom Tier zeigen, dass Natpar in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Natpar zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Natpar auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Die tierexperimentellen Daten weisen nicht auf eine Einschränkung der Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Natpar hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da neurologische Symptome auf einen unkontrollierten Hypoparathyreoidismus hinweisen können, müssen Patienten mit Kognitions- oder Aufmerksamkeitsstörungen angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Natpar behandelten Patienten waren Hyperkalzämie, Hypokalzämie und die damit verbundenen klinischen Manifestationen einschließlich Kopfschmerz, Diarrhö, Erbrechen, Parästhesie, Hypoästhesie und Hyperkalzurie. In den klinischen Studien waren die Reaktionen im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend. Sie ließen sich durch Anpassung der Dosierung von Natpar, Calcium und/oder aktivem Vitamin D behandeln (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der placebokontrollierten Studie bei den mit Natpar behandelten Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100, < 1/10$).

| Systemorganklasse | Sehr häufig ($\geq 1/10$) | Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperkalzämie, Hypokalzämie | Hypomagnesiämie [†] , Tetanie [†] |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Angst [†] , Schlaflosigkeit* |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerz ^{*,†} , Hypoästhesie [†] , Parästhesie [†] | Somnolenz* |
| Herzerkrankungen | | Palpitationen ^{*,†} |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie* |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Husten [†] |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö ^{*,†} , Übelkeit*, Erbrechen* | Schmerzen Oberbauch* |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Arthralgie*, Muskelspasmen [†] | Muskelzucken [†] , Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems [†] , Myalgie [†] , Nackenschmerzen [†] , Schmerz in einer Extremität |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Hyperkalzurie [†] , Pollakisurie [†] |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Asthenie*, Brustkorbschmerz [†] , Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Durst* |
| Untersuchungen | | Anti-PTH-Antikörper positiv, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt [†] , Vitamin D erniedrigt |

*Potenziell mit Hyperkalzämie zusammenhängende Anzeichen und Symptome, die in den klinischen Studien beobachtet wurden.

[†]Potenziell mit Hypokalzämie zusammenhängende Anzeichen und Symptome, die in den klinischen Studien beobachtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkalzämie und Hypokalzämie wurden häufig während der Titrierungsphase beobachtet. Nach dem Absetzen von Natpar war das Risiko einer schwerwiegenden Hypokalzämie am größten (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der placebokontrollierten Studie trat bei 9,5 % (8/84) der mit Natpar behandelten Patienten und bei 15 % (6/40) der mit Placebo behandelten Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle auf. Alle Reaktionen waren in ihrem Schweregrad leicht oder mäßig ausgeprägt.

Immunogenität

Den potenziell immunogenen Eigenschaften peptidhaltiger Arzneimittel entsprechend, kann die Anwendung von Natpar die Entwicklung von Antikörpern auslösen. In der placebokontrollierten Studie mit Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus lag die Inzidenz von Anti-Parathyroidhormon-(PTH) Antikörpern bei 8,8 % (3/34) bzw. bei 5,9 % (1/17) bei Patienten, die 24 Wochen lang einmal täglich subkutane Dosen von 50 bis 100 Mikrogramm Natpar bzw. Placebo erhalten hatten.

In allen klinischen Studien mit Patienten mit Hypoparathyreoidismus lag nach einer Behandlung mit Natpar über bis zu 4 Jahre die Immunogenitätsrate bei 17/87 (19,5 %), ohne erkennbare Tendenz zu einer Erhöhung im Laufe der Zeit. Die 17 Patienten hatten niedrige Anti-PTH-Antikörpertiter. Drei von ihnen wurden später Antikörper-negativ. Der erkennbar transitorische Charakter der Antikörperentwicklung auf PTH ist wahrscheinlich durch den niedrigen Titer bedingt. Drei dieser Patienten hatten Antikörper mit neutralisierender Aktivität; diese Patienten zeigten dauerhaft eine klinische Reaktion ohne Hinweis auf immunbedingte Nebenwirkungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann Hyperkalzämie verursachen, deren Symptome Palpitationen, EKG-Veränderungen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl und Kopfschmerz sein können. Schwere Hyperkalzämie kann eine lebensbedrohliche Erkrankung sein, die eine dringende medizinische Versorgung und engmaschige Überwachung erfordert (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormone und Analoga, ATC-Code: H05AA03

Wirkmechanismus

Das endogene Parathyroidhormon (PTH) wird von den Nebenschilddrüsen als Polypeptid aus 84 Aminosäuren sezerniert. PTH wirkt über Parathyroidhormon-Rezeptoren auf der Zelloberfläche des Knochen-, Nieren- und Nervengewebes. Die Parathyroidhormon-Rezeptoren gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

PTH hat verschiedene entscheidende physiologische Funktionen: Es spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung der Serumspiegel von Calcium und Phosphat, die innerhalb enger Grenzen konstant gehalten werden müssen, bei der Regulierung der renalen Calcium- und Phosphatausscheidung, der Aktivierung von Vitamin D und der Aufrechterhaltung eines normalen Knochenumsatzes.

Natpar wird mittels DNS-Rekombinationstechnik in *E. coli* hergestellt und ist identisch mit der 84-Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen Parathyroidhormons.

Pharmakodynamische Wirkungen

PTH (1-84) ist der wichtigste Regulator der Calciumhomöostase im Plasma. PTH (1-84) erhöht in den Nieren die renale tubuläre Rückresorption von Calcium und fördert die Ausscheidung von Phosphat.

Die Hauptwirkung von PTH ist eine Erhöhung der Serumcalcium-Konzentration, die Verringerung der Calciumausscheidung im Urin und die Senkung der Phosphatkonzentrationen im Serum.

Natpar hat die gleiche primäre Aminosäuresequenz wie endogenes Parathyroidhormon, daher kann erwartet werden, dass es auch die gleiche physiologische Funktion hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und klinische Wirksamkeit von Natpar bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus wird aus 1 randomisierten, placebokontrollierten Studie und einer offenen Verlängerungsstudie

abgeleitet. In diesen Studien wurde Natpar von den Patienten selbstständig angewendet. Die Tagesdosis betrug dabei 25 bis 100 Mikrogramm als subkutane Injektion.

Studie 1 – REPLACE

Ziel dieser Studie war die Aufrechterhaltung des Serumcalciums mit Natpar bei gleichzeitiger Verringerung oder vollständigem Verzicht auf die Einnahme von Calcium und aktivem Vitamin D. Es handelte sich um eine 24-wöchige randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie. In dieser Studie wurden Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, die Calcium und aktive Formen von Vitamin D (Vitamin-D-Metaboliten oder -Analoga) erhielten, randomisiert einer Behandlung mit Natpar (n = 84) bzw. Placebo (n = 40) zugewiesen. Das durchschnittliche Alter betrug 47,3 Jahre (Bereich: 19 bis 74 Jahre), 79 % der Patienten waren weiblich. Der Hypoparathyreoidismus bestand bei den Patienten im Durchschnitt seit 13,6 Jahren.

Bei der Randomisierung wurden die aktiven Formen von Vitamin D um 50 % reduziert und die Patienten einer Behandlung mit Natpar 50 Mikrogramm täglich bzw. Placebo zugewiesen. Auf die Randomisierung folgten eine 12-wöchige Phase mit Aufdosierung der Natpar-Dosis und eine 12-wöchige Dosiserhaltungsphase.

Neunzig Prozent der randomisierten Patienten schlossen die 24 Behandlungswochen ab.

In den Wirksamkeitsanalysen galten diejenigen Probanden als Responder, die drei Komponenten eines dreiteiligen Ansprechkriteriums erfüllten. Für die Definition eines Responders wurde ein zusammengesetzter primärer Wirksamkeitsendpunkt verwendet: eine gegenüber dem prätherapeutischen Wert um mindestens 50 % reduzierte Dosis des aktiven Vitamin D UND eine gegenüber dem prätherapeutischen Wert um mindestens 50 % reduzierte Dosis Calcium p.o. UND eine gegenüber dem prätherapeutischen Wert unveränderte oder normalisierte Albumin-korrigierte Gesamtkonzentration des Serumcalciums ($\geq 1,875$ mmol/l), die die Normobergrenze der Laborwerte nicht überschritten hat.

Am Ende der Behandlung hatten 46/84 (54,8 %) der mit Natpar behandelten Patienten den primären Endpunkt erreicht, gegenüber 1/40 (2,5 %) Patienten des Placebo-Arms ($p < 0,001$).

Von den Patienten, die die Studie abschlossen, waren in der Woche 24 insgesamt 34/79 (43 %) der Natpar-Patienten unabhängig von einer Behandlung mit aktivem Vitamin D und erhielten nicht mehr als 500 mg Calciumcitrat, verglichen mit 2/33 (6,1 %) der Placebo-Patienten ($p < 0,001$).

Bei 69 % (58/84) der randomisiert der Natpar-Therapie zugewiesenen Probanden lag die Reduktion der oralen Calciumgabe bei ≥ 50 %, verglichen mit 7,5 % (3/40) der Probanden, die randomisiert dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren. Die gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert beobachtete durchschnittliche prozentuale Veränderung der oralen Calcium-Gabe betrug -51,8 % (σ 44,6) bei den Probanden unter Natpar, verglichen mit 6,5 % (σ 38,5) im Placebo-Arm ($p < 0,001$). Außerdem verringerte sich bei 87 % (73/84) der mit Natpar behandelten Patienten die Zufuhr von aktivem Vitamin D p.o. um ≥ 50 %, verglichen mit 45 % (18/40) im Placebo-Arm.

Studie 2 – RACE

Studie 2 ist eine offene Langzeit-Verlängerungsstudie mit täglicher subkutaner Anwendung von Natpar bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus, die die vorigen Studien mit Natpar abgeschlossen hatten.

Insgesamt 49 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Die Patienten erhielten Dosen von 25 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 75 Mikrogramm oder 100 Mikrogramm/Tag über etwa 40 Monate (durchschnittlich 1067 Tage, Bereich: 41 bis 1287 Tage).

Die Ergebnisse belegen die Dauerhaftigkeit der physiologischen Wirkungen von Natpar über 36 Monate, d. h. eine Aufrechterhaltung der durchschnittlichen Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegel (n = 36, $2,06 \pm 0,17$ mmol/l), einen Rückgang der gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert beobachteten Calciumausscheidung im Urin

(n = 36, $-1,21 \pm 5,5$ mmol/24 h), einen Rückgang des Serum-Phosphats (n = 36, $-0,22 \pm 0,29$ mmol/l) und eine Aufrechterhaltung eines normalen Calcium-Phosphat-Produkts (n = 35, $< 4,4$ mmol²/l²).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Natpar eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Hypoparathyreoidismus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Natpar nach subkutaner Anwendung im Oberschenkel von Probanden mit Hypoparathyreoidismus entsprach der nach Anwendung von Parathyroidhormon in Oberschenkel und Abdomen bei gesunden Frauen in der Postmenopause beobachteten Pharmakokinetik.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Natpar betrug 53 %.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung hat Natpar ein Verteilungsvolumen von 5,35 l im Fließgleichgewicht.

Biotransformation

Wie Studien *in vitro* und *in vivo* gezeigt haben, erfolgt die Clearance von Natpar vorwiegend über die Leber; die Nieren spielen dabei eine geringere Rolle.

Elimination

In der Leber wird Parathyroidhormon durch Kathepsine aufgespalten. In den Nieren werden Parathyroidhormon und C-terminale Fragmente durch die glomeruläre Filtration geklärt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Parathyroidhormon (rDNA) wurde in einer offenen PK-/PD-Studie beurteilt, in der 7 Patienten mit Hypoparathyreoidismus einzelne subkutane Dosen von 50 und 100 Mikrogramm erhielten. Die Studie beinhaltete eine 7-tägige Auswaschphase zwischen den Anwendungen.

Die maximale Plasmakonzentration (durchschnittlicher T_{max}) von Natpar tritt innerhalb von 5 bis 30 Minuten auf. Nach 1 bis 2 Stunden wird ein zweiter, gewöhnlich niedrigerer Spitzenwert erreicht. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 3,02 bzw. 2,83 Stunden bei einer Dosis von 50 bzw. 100 Mikrogramm. Die nach 12 Stunden auftretenden maximalen Erhöhungen des Serumcalciums betragen durchschnittlich etwa 0,125 mmol/l bzw. 0,175 mmol/l bei einer Dosis von 50 Mikrogramm bzw. 100 Mikrogramm.

Wirkung auf den Mineralstoffwechsel

Die durch eine Behandlung mit Natpar herbeigeführte Erhöhung der Serumcalciumkonzentration bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus ist dosisabhängig. Nach einer Einzelinjektion von Parathyroidhormon (rDNA) erreicht die durchschnittliche Calcium-Gesamtkonzentration ihren Maximalwert nach 10 bis 12 Stunden. Nach der Anwendung hält die kalzämische Reaktion länger als 24 Stunden an.

Calciumausscheidung im Urin

Durch die Behandlung mit Natpar geht die Calciumausscheidung im Urin um 13 % bzw. 23 % (Dosis von 50 bzw. 100 Mikrogramm) zurück, wobei der Nadir zwischen 3 bis 6 Stunden nach Anwendung erreicht wird. Nach 16 bis 24 Stunden sind die prätherapeutischen Werte wieder erreicht.

Phosphat

Nach einer Natpar-Injektion sinken die Serumphosphatspiegel in den ersten 4 Stunden proportional zu den PTH (1-84)-Spiegeln und bleiben für 24 Stunden nach der Injektion konstant.

Aktives Vitamin D

Nach etwa 12 Stunden erreicht der Serumspiegel von 1,25-(OH)₂D nach einer Einzeldosis von Natpar sein Maximum; nach 24 Stunden sind die prätherapeutischen Werte in etwa wieder erreicht. Die beobachtete Erhöhung der Serumspiegel von 1,25-(OH)₂D war bei der 50-Mikrogramm-Dosis stärker als bei der 100-Mikrogramm-Dosis, vermutlich aufgrund der direkten Hemmung des Nierenenzym 25-Hydroxyvitamin D-1-Hydroxylase durch das Serumcalcium.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer pharmakokinetischen Studie mit Probanden ohne Hypoparathyreoidismus wurden 6 Männer und 6 Frauen mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation 7-9 [Grad B]) mit einer entsprechenden Gruppe von 12 Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Nach einer Einzeldosis von 100 Mikrogramm subkutan waren bei den Probanden mit mäßiger Funktionsstörung die C_{max}-Werte und die baseline-korrigierten C_{max}-Werte durchschnittlich 18 % bis 20 % höher als bei den Probanden mit normaler Leberfunktion. Hinsichtlich der Konzentrations-Zeit-Verläufe für das Gesamtcalcium im Serum gab es zwischen den beiden Leberfunktionsgruppen keine manifesten Unterschiede. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird für Natpar keine Dosisanpassung empfohlen. Zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik nach einer subkutanen Natpar-Einzeldosis von 100 Mikrogramm wurde an 16 Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) > 80 ml/min) und 16 Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion beurteilt. Die durchschnittliche Maximalkonzentration (C_{max}) von PTH nach Gabe von 100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) an Probanden mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{cr} 30 ml bis 80 ml/min) war etwa 23 % höher als die bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtete. Die anhand der AUC_{0-last} und der baseline-korrigierten AUC_{0-last} gemessene PTH-Exposition war etwa 3,9% bzw. 2,5% höher als die bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtete.

Ausgehend von diesen Ergebnissen, ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{cr} 30 ml bis 80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich. Mit Patienten unter Nierendialyse wurden keine Studien durchgeführt. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine pharmakokinetischen Daten zu pädiatrischen Patienten verfügbar.

Ältere Patienten

Die Anzahl der in die klinischen Studien zu Natpar eingeschlossenen Probanden im Alter von 65 Jahren und älter war nicht ausreichend um festzustellen, ob sich das Ansprechen dieser Probanden von dem jüngerer Probanden unterscheidet.

Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht wurden in der REPLACE-Studie keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet.

Körpergewicht

Eine Dosisanpassung nach Gewicht ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität, Fertilitätstoxizität und allgemeinen Reproduktionstoxizität und zur lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ratten, die 2 Jahre lang täglich Injektionen von Natpar erhielten, zeigten eine dosisabhängig übersteigerte Knochenbildung und eine erhöhte Inzidenz von Knochentumoren einschließlich Osteosarkomen, höchstwahrscheinlich aufgrund eines nicht genotoxischen Mechanismus. Aufgrund der Unterschiede in der Knochenphysiologie von Ratten und Menschen ist die klinische Relevanz dieser Befunde nicht bekannt. In klinischen Studien wurden keine Osteosarkome beobachtet.

Weder die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung bei Ratten, noch die embryofetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen oder die prä-/postnatale Entwicklung bei Ratten wurden durch Natpar ungünstig beeinflusst. Eine geringe Menge von Natpar wird in die Milch säugender Ratten abgegeben.

Bei Affen, die tägliche subkutane Dosen über 6 Monate erhielten, zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von renaler tubulärer Mineralisation bei Expositionsniveaus, die das 2,7-Fache des klinischen Expositionsniveaus bei Anwendung der Höchstdosis betragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Natriumchlorid

Mannitol

Citronensäure-Monohydrat

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Metacresol

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach der Rekonstitution wurde für maximal 14 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) und während des 14-tägigen Verwendungszeitraumes für maximal 3 Tage bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen nicht über 25°C nachgewiesen.

Den Pen mit der rekonstituierten Patrone fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Nicht einfrieren.

Die Patrone in ihrem Patronenhalter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die gläserne Doppelkammer-Patrone im Patronenhalter besteht aus Typ-I-Glas mit 2 Gummistopfen aus Bromobutyl und einer Bördelkappe (Aluminium) mit Gummidichtung aus Bromobutyl.

Natpar 25 Mikrogramm

Jede Patrone in dem violetten Patronenhalter enthält 350 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Natpar 50 Mikrogramm

Jede Patrone in dem roten Patronenhalter enthält 700 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Natpar 75 Mikrogramm

Jede Patrone in dem grauen Patronenhalter enthält 1050 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Natpar 100 Mikrogramm

Jede Patrone in dem blauen Patronenhalter enthält 1400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Packungsgröße: Umkarton mit 2 Patronen.

Die unterschiedlichen Stärken sind anhand der Farbe des Umkartons/der Patrone erkennbar:

25 Mikrogramm – Violett

50 Mikrogramm – Rot

75 Mikrogramm – Grau

100 Mikrogramm – Blau

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parathyroidhormon (rDNA) wird mithilfe der Patrone mit einem wiederverwendbaren Pen injiziert. Jeder Pen darf nur von einem einzigen Patienten benutzt werden. Für jede Injektion ist eine neue sterile Nadel zu verwenden. Es müssen Pen-Nadeln der Größe 31 G x 8 mm verwendet werden. Nach der Rekonstitution muss die Flüssigkeit farblos und praktisch frei von Fremdpartikeln sein. Parathyroidhormon (rDNA) darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung trüb oder gefärbt ist oder Partikel enthält.

Während oder nach der Rekonstitution NICHT SCHÜTTELN, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffes führen kann.

Vor der Benutzung des wiederverwendbaren Pens die Bedienungsanleitung in der Gebrauchsinformation beachten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Almac Group
Clinical Technologies
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
VEREINIGTES KÖNIGREICH

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung | Fällig am |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS): Zum Zweck der Erhebung von Langzeitdaten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Studie vorlegen, deren Daten aus einem Register von Patienten mit Hypoparathyreoidismus stammen, die mit NATPAR behandelt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte Daten zu harten klinischen Endpunkten (Knochen, Kalzifikation von Weichteilen und Nierenfunktion) zusammen mit Daten über Hyperkalzurie und Lebensqualität erheben.</p> <p>Der Abschlussbericht der klinischen Studie sollte eingereicht werden bis zum:</p> | <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen plant, regelmäßige Fortschrittsberichte zum Register in die PSURs aufzunehmen.</p> <p>31. Dezember 2035</p> |

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <p>Zur weiteren Bekräftigung der Wirksamkeit und Sicherheit von NATPAR bei der Behandlung von Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine randomisierte, kontrollierte Studie durchführen, in der NATPAR mit dem Therapiestandard und einer alternativen Dosierung nach einem vereinbarten Prüfplan verglichen wird.</p> <p>Der Bericht zu der klinischen Studie sollte eingereicht werden bis zum:</p> | <p>30. Juni 2023</p> |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natpar 25 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 50 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 75 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Parathyroidhormon (rDNA)

2. WIRKSTOFF(E)

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 25 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
Jede Patrone enthält 350 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 50 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
Jede Patrone enthält 700 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 75 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
Jede Patrone enthält 1.050 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
Jede Patrone enthält 1.400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Metacresol, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2 Patronen in Patronenhaltern

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Anwendung mit Mischvorrichtung, Natpar-Pen, Pen-Nadeln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Gemischte Patrone nach 14 Tagen entsorgen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone in ihrem Patronenhalter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES PATRONENHALTERS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Natpar 25 µg/Dosis Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 50 µg/Dosis Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 75 µg/Dosis Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 100 µg/Dosis Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Parathyroidhormon (rDNA)
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

TEXT AUF DEM HINWEISETIKETT (in der Packung enthalten)

Vor dem Mischen Nadel aufsetzen
Siehe Bedienungsanleitung

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Natpar 25 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 50 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 75 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Natpar 100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Injektionslösung
Parathyroidhormon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Natpar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Natpar beachten?
3. Wie ist Natpar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Natpar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Bedienungsanleitung

1. Was ist Natpar und wofür wird es angewendet?

Was ist Natpar?

Natpar ist eine Hormonersatztherapie für Erwachsene mit einer Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus).

Hypoparathyreoidismus ist eine Erkrankung, die durch einen niedrigen Parathyroidhormonspiegel verursacht wird. Dieses Hormon wird von den Nebenschilddrüsen im Hals produziert. Das Hormon steuert die Calcium- und Phosphatwerte in Blut und Urin.

Bei zu niedrigen Parathyroidhormonspiegeln kann es vorkommen, dass Sie zu wenig Calcium im Blut haben. Niedrige Calciumwerte können Symptome in vielen Teilen des Körpers verursachen, beispielsweise in den Knochen, im Herzen, in der Haut, den Muskeln, Nieren, Nerven und im Gehirn. Eine Liste der Symptome von niedrigen Calciumwerten finden Sie im Abschnitt 4.

Natpar ist eine synthetische Form des Parathyroidhormons. Es sorgt dafür, dass die Calcium- und Phosphatwerte im Blut und Urin im Normalbereich bleiben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Natpar beachten?

Natpar darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Parathyroidhormon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen eine Strahlentherapie des Skeletts durchgeführt wird oder wurde
- wenn Sie jemals Knochenkrebs oder eine andere Krebsart hatten, die sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Art von Knochenkrebs (Osteosarkom) besteht (wenn Sie zum Beispiel an Paget-Krankheit oder einer anderen Knochenerkrankung leiden)
- wenn eine Blutuntersuchung ergeben hat, dass eine unklare Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase bei Ihnen vorliegt
- wenn Sie an Pseudohypoparathyreoidismus leiden. Dies ist eine seltene Erkrankung, bei der der Körper nicht angemessen auf das körpereigene Parathyroidhormon reagiert

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Natpar anwenden.

Wenn Sie mit Natpar behandelt werden, können Nebenwirkungen auftreten, die mit einem niedrigen oder hohen Calciumspiegel im Blut zusammenhängen (Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4).

Diese Wirkungen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit auf:

- zu Beginn einer Behandlung mit Natpar
- bei einer Veränderung der Natpar-Dosis
- wenn Sie Ihre tägliche Injektionen vergessen haben
- wenn Sie die Behandlung mit Natpar vorübergehend oder vollständig abbrechen.

Sie erhalten möglicherweise Arzneimittel zur Behandlung dieser Nebenwirkungen oder zur Vorbeugung. Es könnte auch sein, dass Sie bestimmte Arzneimittel absetzen müssen, beispielsweise Calcium oder Vitamin D.

Bei schweren Symptomen erhalten Sie möglicherweise zusätzliche medizinische Behandlung.

Ihr Arzt wird Ihre Calciumwerte prüfen. Möglicherweise müssen Sie die Natpar-Dosis ändern oder die Injektionen vorübergehend absetzen.

Tests und Prüfungen

Ihr Arzt wird prüfen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, und zwar:

- während der ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn und
- wenn Ihre Dosis verändert wird.

Dabei wird mithilfe von Tests gemessen, wie hoch Ihre Calciumwerte im Blut oder Urin sind. Ihr Arzt fordert Sie möglicherweise auf, die Menge an aufgenommenem Calcium oder Vitamin D zu ändern (in jeder Form; dazu gehören auch calciumreiche Nahrungsmittel).

Kinder und Jugendliche

Natpar sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Natpar zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich:

- Digoxin (Digitalis), ein Herzmittel
- Arzneimittel zur Behandlung von Osteoporose (Bisphosphonate) wie Alendronsäure
- Arzneimittel, die den Calciumspiegel im Blut beeinflussen können, wie Lithium oder Arzneimittel zur Steigerung der Harnmenge (Diuretika).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Zur Sicherheit von Natpar bei Schwangeren liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor. Natpar geht nachweislich in die Milch säugender Ratten über. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Natpar auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob eine Behandlung mit Natpar begonnen werden kann. Wenn Sie bereits mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird Ihr Arzt auch entscheiden, ob Sie es weiterhin anwenden dürfen, wenn Sie schwanger werden oder mit dem Stillen beginnen.

Es ist nicht bekannt, ob Natpar Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit hat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Natpar hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Hypoparathyreoidismus kann jedoch die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Wenn Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt ist, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis sich Ihre Konzentrationsfähigkeit wieder verbessert hat.

Natpar enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Natpar anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Sie erhalten von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal eine Schulung zum Gebrauch des Natpar-Pens.

Natpar wird täglich als subkutane (unter die Haut) Injektion mithilfe eines Pens angewendet.

In dieser Gebrauchsinformation wird der wiederverwendbare Natpar-Pen als „Natpar-Pen“ oder „Pen“ bezeichnet.

Dosis

Die empfohlene Anfangsdosis Natpar beträgt 50 Mikrogramm pro Tag.

- Je nach den Ergebnissen Ihres Bluttests kann die Anfangsdosis auch 25 Mikrogramm pro Tag betragen.
- Nach 2 bis 4 Wochen wird Ihre Dosis möglicherweise angepasst.

Die Höhe der Natpar-Dosis ist individuell unterschiedlich. Man benötigt zwischen 25 und 100 Mikrogramm Natpar pro Tag.

Während der Behandlung mit Natpar verordnet Ihr Arzt Ihnen möglicherweise weitere Arzneimittel wie Calciumpräparate oder Vitamin D. Ihr Arzt wird Ihnen in diesem Fall sagen, wie viel Sie täglich davon einnehmen müssen.

Wie wird der Pen benutzt?

Lesen Sie vor der Benutzung des Pens bitte „**Abschnitt 7. Bedienungsanleitung**“.

Verwenden Sie den Pen nicht, falls die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Vor der ersten Anwendung des Pens muss das Arzneimittel gemischt werden.

Nach dem Mischen ist der Natpar-Pen gebrauchsfertig und das Arzneimittel kann unter die Haut eines Oberschenkels injiziert werden. Injizieren Sie das Arzneimittel am nächsten Tag in den anderen Oberschenkel und setzen Sie dieses abwechselnde Schema fort.

Jedes Mal, wenn Sie eine Dosis Natpar erhalten, sollten unbedingt der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels notiert werden, um eine Liste der verwendeten Chargen zu führen.

Dauer der Anwendung

Wenden Sie Natpar so lange an, wie es Ihnen von Ihrem Arzt verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Natpar angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie versehentlich mehr als eine Dosis Natpar pro Tag injiziert haben.

Wenn Sie die Anwendung von Natpar vergessen haben

Falls Sie vergessen haben, Natpar zu injizieren (oder Natpar nicht zur üblichen Zeit injizieren konnten), holen Sie die Injektion nach, sobald Sie daran denken, aber Sie dürfen nicht mehr als eine Dosis pro Tag injizieren.

Wenden Sie die nächste Dosis Natpar zur üblichen Zeit am nächsten Tag an. Möglicherweise müssen Sie mehr Calciumpräparate einnehmen, wenn bei Ihnen Anzeichen für niedrige Calciumwerte im Blut auftreten; Symptome siehe Abschnitt 4.

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Natpar abbrechen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie die Behandlung mit Natpar abbrechen wollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die folgenden potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Natpar auftreten:

- Sehr häufig: hohe Calciumwerte im Blut. Diese können häufiger zu Beginn der Behandlung mit Natpar auftreten.
- Sehr häufig: niedrige Calciumwerte im Blut. Diese können häufiger auftreten, wenn Sie die Anwendung von Natpar plötzlich abbrechen.

Symptome im Zusammenhang mit hohen oder niedrigen Calciumwerten sind in der untenstehenden Liste aufgeführt. Wenn Sie eine oder mehrere dieser Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerz*, †
- Kribbeln und Taubheitsgefühl der Haut †
- Durchfall*, †
- Übelkeit und Erbrechen*
- Gelenkschmerzen*
- Muskelkrämpfe †

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Nervosität oder Angstgefühl †
- Gestörter Schlaf (Schläfrigkeit am Tag oder Schlafstörungen in der Nacht)*
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag*, †
- hoher Blutdruck*
- Husten †
- Magenschmerzen*
- Muskelzuckungen oder Krämpfe †
- Schmerz in den Muskeln †
- Nackenschmerzen †
- Schmerzen in Armen und Beinen
- erhöhte Calciumwerte im Urin †
- häufiger Harndrang †
- Ermüdung und Energielosigkeit*
- Schmerzen im Brustbereich
- Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle
- Durst*
- Antikörper (die vom Immunsystem produziert werden) gegen Natpar
- vom Arzt festgestellte verminderte Vitamin-D- und Magnesiumwerte bei Blutuntersuchungen †

*Diese Nebenwirkungen können mit einem hohen Calciumspiegel im Blut zusammenhängen.

†Diese Nebenwirkungen können mit einem niedrigen Calciumspiegel im Blut zusammenhängen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Natpar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Patrone nach „verw. bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem Mischen

- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
- Nicht einfrieren.
- Die Patrone in ihrem Patronenhalter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Mischen

- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
- Nicht einfrieren.
- Den Pen mit einer gemischten Patrone fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nach dem Mischen nicht länger als 14 Tage.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn es nicht vorschriftsmäßig gelagert wurde.
- Prüfen Sie, ob die Lösung klar und farblos ist, bevor Sie an Ihrem Natpar-Pen eine neue Nadel aufsetzen. Die Bildung von kleinen Luftblasen ist normal. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung ist trüb oder gefärbt oder enthält Partikel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Natpar enthält

Der Wirkstoff ist Parathyroidhormon (rDNA).

Es ist in Patronen in vier unterschiedlichen Stärken verfügbar (jede Patrone enthält 14 Dosen):

Natpar 25 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 25 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Natpar 50 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 50 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Natpar 75 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 75 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Natpar 100 Mikrogramm

Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.

Die sonstigen Bestandteile in der Patrone (für alle Stärken) sind:

Im Pulver:

- Natriumchlorid
- Mannitol
- Citronensäure-Monohydrat
- Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Im Lösungsmittel:

- Metacresol
- Wasser für Injektionszwecke

Wie Natpar aussieht und Inhalt der Packung

Jede Patrone Natpar enthält Arzneimittel als Pulver zusammen mit einem Lösungsmittel. Daraus wird die Injektionslösung hergestellt. Die Patrone besteht aus Glas und ist oben mit einer Gummidichtung verschlossen. Die Patrone sitzt in einem Patronenhalter aus Kunststoff.

Natpar ist in einer Packung mit 2 Patronen in Patronenhaltern erhältlich.

Die Stärke Ihres Natpar-Arzneimittels ist anhand der Farbe der Verpackung/Patrone zu erkennen:

Natpar 25 Mikrogramm/Dosis

Violette Patrone.

Natpar 50 Mikrogramm/Dosis

Rote Patrone.

Natpar 75 Mikrogramm/Dosis

Graue Patrone.

Natpar 100 Mikrogramm/Dosis

Blaue Patrone.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
medinfoemea@shire.com

Hersteller

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Shire Belgium BVBA
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2711 0246
email: medinfoemea@shire.com

**България, Eesti, Hrvatska, Latvija,
Lietuva, Magyarország, România,
Slovenija, Slovenská republika**
Shire Pharmaceuticals Ltd
Великобритания, Ühendkuningriik, Velika
Britanija, Lielbritānija, Jungtinė Karalystė, Nagy-
Britannia, Marea Britanie, Združeno Kraljevstvo,
Vel'ká Británia
Тел/Tel: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Česká Republika
Shire Pharmaceuticals Ltd
Velká Británie
Tel: +420 239 018 556
email: medinfoemea@shire.com

Danmark
Shire Sweden AB
Sverige
Tlf: +45 (0)80 886 962
email: medinfoemea@shire.com

Deutschland
Shire Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 183 0742
email: medinfoemea@shire.com

Ελλάδα, Κύπρος
Shire Hellas S.A
Ελλάδα
Τηλ: +30 21 69 00 4026
email: medinfoemea@shire.com

España
Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.
Tel: +34 900 947 618 (toll-free number)
+34 914 229 896 (when using mobile phone)
email: medinfoemea@shire.com

France
Shire France S.A.
Tél: +33 (0)800 907 913
+33 1 4610 4682 (outside of France)
email: medinfoemea@shire.com

Italia
Shire Italia S.p.A
Tel: +39 0265 535 096
email: medinfoemea@shire.com

Malta
Shire Pharmaceuticals Ltd
Ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Nederland
Shire International Licensing BV
Tél/Tel: +31 (0)2020 35492
email: medinfoemea@shire.com

Norge
Shire Sweden AB
Sverige
Tlf: +47 800 19240
email: medinfoemea@shire.com

Österreich
Shire Austria GmbH
Tel: +43 (0)120 609-2538
email: medinfoemea@shire.com

Polska
Shire Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0)2230 62447
email: medinfoemea@shire.com

Portugal
Shire Pharmaceuticals Portugal Lda
Tel: +351 800 785 005
email: medinfoemea@shire.com

Suomi/Finland
Shire Sweden AB
Ruotsi
Puh/Tel: +358 (0)800 774 051
email: medinfoemea@shire.com

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 800 818016
+44 800 055 6614 (outside of Ireland)
email: medinfoemea@shire.com

Sverige

Shire Sweden AB
Tel: 020-795 079
+46 8-544 964 00 (outside of Sweden)
email: medinfoemea@shire.com

Ísland

Shire Pharmaceuticals Ltd
Bretland
Sími: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Bedienungsanleitung

Diese Anleitung soll Ihnen bei der Vorbereitung, Injektion und Aufbewahrung Ihres Natpar-Pens helfen.

Diese Anleitung ist in 5 Abschnitte gegliedert

| |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| Die Bestandteile Ihres Natpar-Pens und Ihr Natpar-Arzneimittel kennenlernen |
| Ihr Natpar vorbereiten und mischen |
| Den Natpar-Pen vorbereiten |
| Anwendung der täglichen Dosis von Natpar |
| Aufbewahrung des Arzneimittels |

Falls Sie irgendwann Unterstützung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Sie können sich auch an den örtlichen Vertreter von Shire wenden, und zwar unter der am Ende des Abschnitts 6 der Packungsbeilage angegebenen Rufnummer oder per E-Mail an medinfoemea@shire.com

Was Sie vor dem Gebrauch beachten müssen

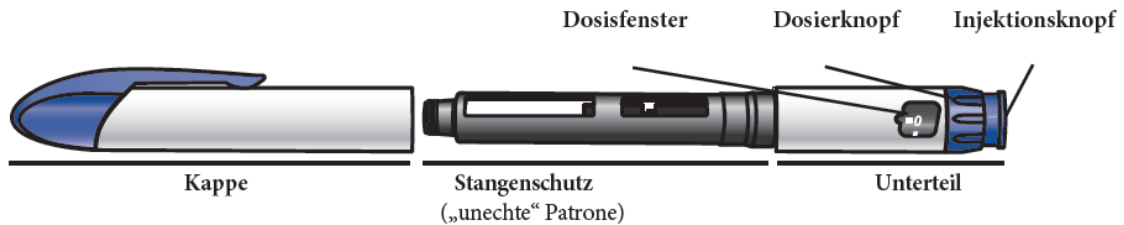
- Verwenden Sie Ihren Natpar-Pen erst, NACHDEM Ihnen die Anwendung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt worden ist.
- Verwenden Sie diese Bedienungsanleitung jedes Mal, wenn Sie das Arzneimittel mischen, den Pen vorbereiten und eine Injektion anwenden. So vermeiden Sie, einen Schritt zu vergessen.
- Am Pen muss jeden Tag eine neue Nadel aufgesetzt werden.
- Alle 14 Tage muss eine neue Patrone für den Gebrauch vorbereitet werden.
- Verwenden Sie das Arzneimittel NICHT, wenn Sie bemerken, dass es trüb oder gefärbt ist oder Partikel enthält.
- Bewahren Sie die Patrone immer im Kühlschrank auf (bei 2°C - 8°C).
- Die Patrone NICHT einfrieren.
- Eingefrorene Patronen NICHT verwenden.
- Alle gemischten Patronen, die älter als 14 Tage sind, müssen entsorgt werden.
- Wenden Sie nur eine Dosis pro Tag an.
- Zum Reinigen des Natpar-Pens wischen Sie die Außenseite mit einem feuchten Tuch ab. Den Pen NICHT ins Wasser legen, oder mit anderen Flüssigkeiten abwaschen oder reinigen.
- Entsorgen Sie gebrauchte Natpar-Patronen und gebrauchte Nadeln nach den Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.
- Der Natpar-Pen kann bis zu 2 Jahre lang wiederverwendet werden.

Die Bestandteile Ihres Natpar-Pens und Ihr Natpar-Arzneimittel kennenlernen

Die Bestandteile des Natpar-Pens

Bestandteile Ihres Natpar-Pens

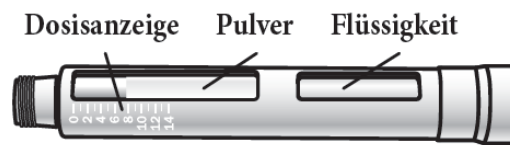
Hinweis: Der Stangenschutz („unechte“ Patrone) schützt die Stange während des Versands vom Hersteller. Sie können den Stangenschutz wegwerfen, wenn Sie den Pen in Gebrauch nehmen.



Ihre Natpar-Patrone

Ihre Natpar-Patrone enthält das Arzneimittelpulver und das Lösungsmittel, mit dem das Pulver gemischt wird. Vor der Anwendung Ihres Natpar-Pens müssen Sie das Pulver und Lösungsmittel in der Patronemischen.

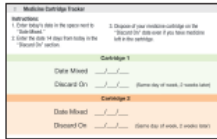
- Jede Patrone enthält **14** Dosen.
- Die Dosisanzeige gibt an, wie viele Dosen noch in der Patrone enthalten sind.



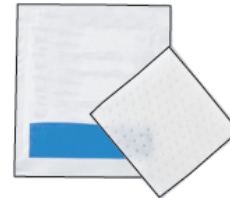
Weitere Zubehörteile, die benötigt werden:

Hinweis: Die Alkoholtupfer, Injektionsnadeln und das durchstichsichere Behältnis sind nicht in der Packung enthalten.

Die Protokollkarte für die Patrone befindet sich in dieser Bedienungsanleitung.

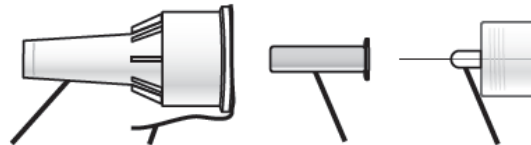


Den Alkoholtupfer zum Reinigen der Injektionsstelle verwenden



Protokollkarte für die Patrone

Einmalnadel (Explosionsdarstellung)



Nadelkappe

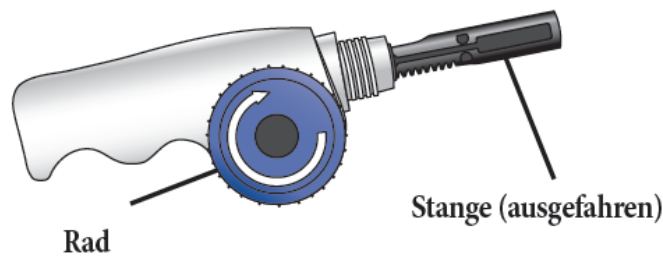
Papierlasche

Nadelschutz

Nadel



Mischvorrichtung



Ihr Natpar vorbereiten und mischen

Bevor Sie Natpar verwenden können, müssen Sie es mischen. Das gemischte Arzneimittel reicht für maximal **14** Injektionen (**14** Dosen).

Wenn Sie Natpar zum ersten Mal selbstständig anwenden, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie beim Mischen Ihrer Natpar-Patrone unterstützen.

1. Wenn Sie die Injektion einer Dosis vorbereiten, nehmen Sie Ihre Natpar-Patrone aus dem Kühlschrank.

Hinweis: Die Patrone stets im Kühlschrank aufbewahren. Nur zum Vorbereiten und Injizieren des Arzneimittels herausnehmen.

- Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.
- Legen Sie das Zubehör bereit, einschließlich:
 - Mischvorrichtung
 - Neue Natpar-Patrone aus dem Kühlschrank
 - Neue Pen-Nadel zum einmaligen Gebrauch
 - Durchstichsicheres Behältnis



- Bleistift oder Kugelschreiber um zu notieren, wann Sie die Patrone gemischt haben
- Protokollkarte für die Patrone (befindet sich in dieser Bedienungsanleitung)
- Natpar-Pen zum Injizieren des Arzneimittels
- Diese Bedienungsanleitung

2. Tragen Sie die Datumsangaben in die Protokollkarte ein.

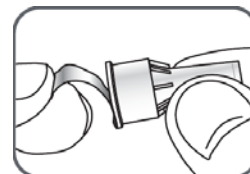
Protokollkarte für die Patrone

Anleitung:

- Tragen Sie das aktuelle Datum in die Zeile neben „**Gemischt am**“ ein.
- Rechnen Sie **14** Tage zu dem aktuellen Datum hinzu und tragen Sie dieses Datum in die Zeile neben „**Entsorgen am**“ ein (gleicher Wochentag, **2** Wochen später).
- Entsorgen Sie die Patrone an dem neben „**Entsorgen am**“ eingetragenen Datum, auch wenn sich noch Arzneimittel in der Patrone befindet. An dem neben „**Entsorgen am**“ eingetragenen Datum darf die Patrone nicht mehr verwendet werden.
- Beim Mischen einer neuen Patrone **muss** am Pen eine Nadel aufgesetzt sein.

| Patrone 1 | |
|---------------|---------------------------------------------------|
| Gemischt am: | ___/___/___ |
| Entsorgen am: | ___/___/___ (Gleicher Wochentag, 2 Wochen später) |
| Patrone 2 | |
| Gemischt am: | ___/___/___ |
| Entsorgen am: | ___/___/___ (Gleicher Wochentag, 2 Wochen später) |

3. Ziehen Sie die Papierlasche von der Nadelkappe ab.



4. **Schrauben Sie die Pen-Nadel im Uhrzeigersinn auf die Patrone.**

- Die Pen-Nadel muss gerade und fest auf der Patrone sitzen (das breitere Ende der Nadelkappe muss die „Schulter“ der Patrone berühren)
- Entfernen Sie die Nadelkappe oder den Schutz erst, wenn Sie für die Injektion des Arzneimittels bereit sind.



5. Drehen Sie das Rad der Mischvorrichtung gegen den Uhrzeigersinn, um die Stange gegebenenfalls herunterzudrehen.

- Die Stange muss wie in der Abbildung gezeigt (ganz eingezogen) in der Mischvorrichtung stecken.

6. Schrauben Sie die Natpar-Patrone im Uhrzeigersinn auf die Mischvorrichtung.

- Die Pen-Nadel muss fest aufgesetzt sein.

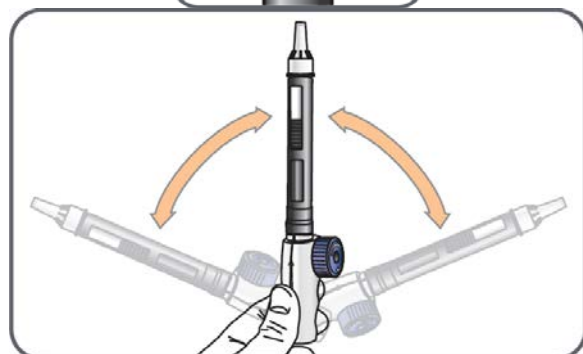
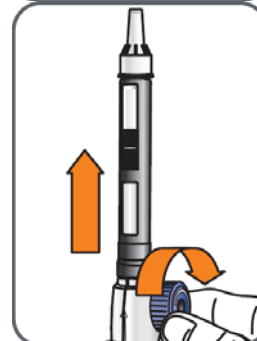
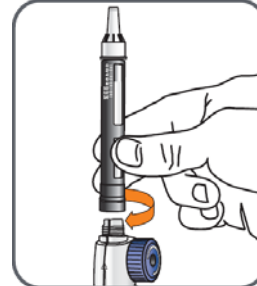
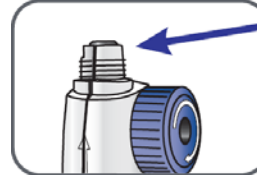
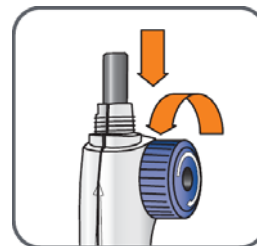
7. **Die Nadelkappe muss nach oben zeigen.** Drehen Sie nun langsam das Rad solange im Uhrzeigersinn, bis die Stopfen in der Patrone sich nicht mehr bewegen **und das Rad sich frei drehen lässt.**

- Die Nadel nach oben halten.
- Die Mischvorrichtung NICHT schräg halten.

8. Die Stopfen müssen wie in der Abbildung gezeigt aussehen und zusammenbleiben.

9. Halten Sie die Mischvorrichtung mit aufgeschraubter Patrone und nach oben zeigender Nadel. Bewegen Sie die Patrone etwa 10 Mal **leicht** hin und her (von der Position 9 Uhr zur Position 3 Uhr), um das **Pulver** in der Patrone **aufzulösen**.

- **Die Patrone NICHT schütteln.**
- Stellen Sie sicher, dass die Nadel nach oben zeigt.
- Legen Sie die Mischvorrichtung mit der aufgeschraubten Patrone ab. Warten Sie 5 Minuten, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

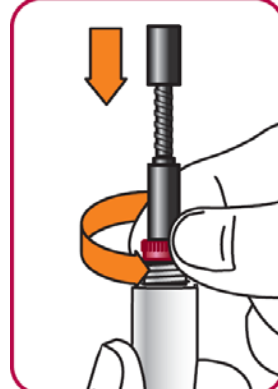
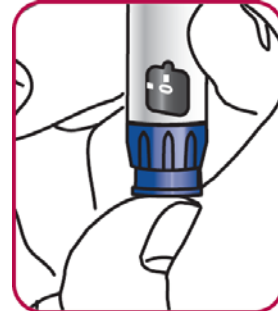
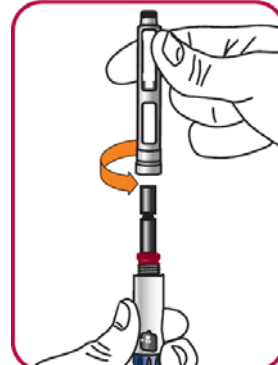
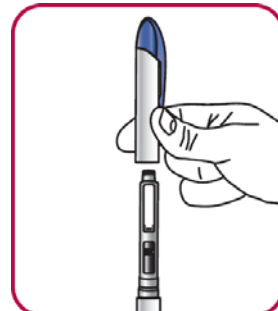


Vor jeder Anwendung der täglichen Dosis müssen Sie die Lösung prüfen. Falls die Lösung nach 5 Minuten trüb ist, Partikel enthält oder nicht farblos ist, **verwenden Sie das Arzneimittel nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.** Die Bildung von kleinen Luftblasen ist normal.

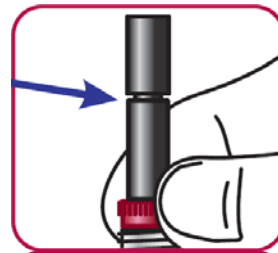
Ihren Natpar-Pen vorbereiten

Sie müssen den Natpar-Pen **einmal** alle **14** Tage vorbereiten.

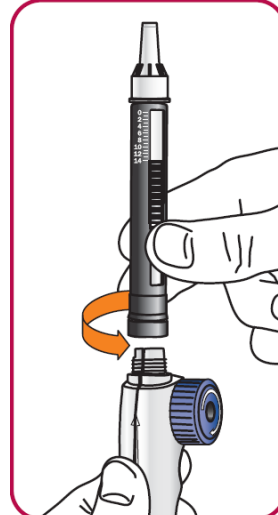
1. Nehmen Sie den Pen in die Hand und entfernen Sie die Kappe. Bewahren Sie die Kappe zur späteren Verwendung auf.
2. Schrauben Sie den Stangenschutz („**unechte**“ **Patrone**) oder die leere Arzneimittelpatrone gegen den Uhrzeigersinn ab. Entsorgen Sie sie in einem durchstichsicheren Behältnis.
3. Drücken Sie den Injektionsknopf. Nun sollte die Anzeige „0“ genau gegenüber der Kerbe im Dosisfenster stehen. Wenn dies nicht der Fall ist, drücken Sie nochmals den Injektionsknopf, bis die „0“ richtig steht.
4. Drehen Sie die Stange herunter. Wenn die Stange ausgefahren ist, drehen Sie dazu den dunkelroten Ring gegen den Uhrzeigersinn. Den Ring nicht zu stark festdrehen.



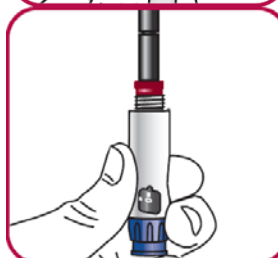
5. Prüfen Sie die Stange. Bei richtiger Handhabung ist ein kleiner Spalt zu sehen.



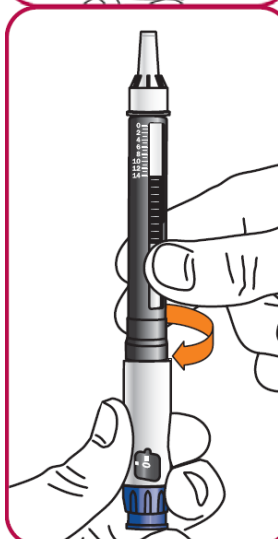
6. Schrauben Sie die Patrone gegen den Uhrzeigersinn von der Mischvorrichtung ab. Legen Sie die Mischvorrichtung ab.



7. Nun wird die Patrone auf den Pen aufgesetzt. Halten Sie den Pen an der Unterseite. Die Stange muss nach oben zeigen.

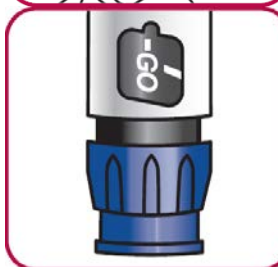


8. Schrauben Sie die Patrone mit nach oben zeigender Nadelkappe im Uhrzeigersinn auf den Pen, bis Patrone und Pen ohne Spalt miteinander verbunden sind.

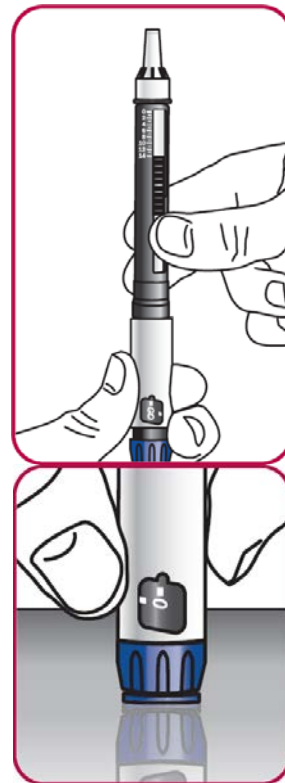


9. **Ihren Natpar-Pen gebrauchsfertig machen.**

Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn, bis die Anzeige „GO“ genau gegenüber der Kerbe im Dosisfenster steht.



10. Halten Sie den Pen mit der Nadelkappe nach oben.



11. Drücken Sie den Injektionsknopf auf eine ebene Fläche, z. B. die Tischplatte, bis die Anzeige „0“ genau gegenüber der Kerbe im Dosisfenster steht.

- Bei diesem Schritt können **1** oder **2** Tropfen Flüssigkeit austreten. Dies ist normal.
- Nehmen Sie die Arzneimittelpatrone erst dann vom Pen ab, wenn das unter „Entsorgen am“ eingetragene Datum erreicht wurde oder die Patrone leer ist.
- Der Pen muss bei jeder neuen Patrone nur einmal gebrauchsfertig gemacht werden.

Anwendung der täglichen Dosis von Natpar

HINWEIS: Wenn Sie gerade das Mischen des Arzneimittels und die Vorbereitung Ihres Pens abgeschlossen haben und die Pen-Nadel aufgesetzt ist, lesen Sie jetzt die Anweisungen zur Injektion mit Ihrem Natpar-Pen im Abschnitt „Vor der Injektion Ihrer täglichen Dosis“ (Schritt 6 in diesem Abschnitt).

Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Hilfe benötigen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.
2. Legen Sie das folgende Zubehör bereit:
 - Ihr Natpar-Pen aus dem Kühlschrank
 - Neue Pen-Nadel zum einmaligen Gebrauch
 - Durchstichsicheres Behältnis
 - Alkoholtupfer

Hinweis: Die gemischte Patrone im Pen stets im Kühlschrank aufbewahren. Nur zum Vorbereiten und Injizieren des Arzneimittels herausnehmen.

3. **Prüfen Sie die Patrone.**

Entfernen Sie die Kappe von Ihrem Natpar-Pen. Die gemischte Patrone muss sich darin befinden.



4. Bevor Sie eine neue Nadel auf den Pen setzen, prüfen Sie:

- ob die Lösung klar, **farblos** und frei von Partikeln ist. Die Bildung von kleinen Luftblasen ist normal. Falls die Lösung nicht klar und nicht farblos ist oder Partikel enthält, **verwenden Sie das Arzneimittel nicht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.**

Sie müssen eine neue Natpar-Patrone vorbereiten, wenn:

- der Pen keine Dosen mehr enthält (Dosiszähler auf „0“)
- oder**
- das „**Entsorgen am**“-Datum erreicht ist (siehe Protokollkarte).

5. Aufsetzen einer neuen Nadel.

- Ziehen Sie die Papierlasche von der Nadelkappe ab.
- Halten Sie den Natpar-Pen aufrecht fest.
- Die Nadelkappe gerade halten und die Nadel im Uhrzeigersinn fest auf die Patrone schrauben (das breitere Ende der Nadelkappe muss die „Schulter“ der Patrone berühren).
- Lassen Sie die Nadelkappe auf der Nadel.



6. **Vor der Injektion Ihrer täglichen Dosis.**

- Eingefrorene Patronen **NICHT** verwenden.
- Entsorgen Sie alle gemischten Patronen, wenn das „**Entsorgen am**“-Datum erreicht ist (siehe Protokollkarte).

7. Reiben Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab. Geben Sie die tägliche Injektion im Wechsel in den linken bzw. rechten Oberschenkel.



Achten Sie darauf, dass die Nadelkappe während der Schritte 8 bis 17 nach unten zeigt.

8. Halten Sie den Natpar-Pen so, dass **die Nadel gerade nach unten zeigt**.



- **Halten Sie die Nadel bis zum Ende der Injektion nach unten.**

9. Halten Sie den Pen so, dass Sie das Dosisfenster sehen können.



10. Drehen Sie den Dosierknopf, bis die Anzeige „GO“ genau gegenüber der Kerbe im Fenster steht. Den Dosierknopf **nicht** über die Anzeige „GO“ hinaus drehen.



- **Wenn sich der Dosierknopf schwer drehen lässt**, ist möglicherweise nicht mehr genügend Lösung vorhanden. Prüfen Sie anhand der **Dosisanzeige** auf der Patrone, ob noch Dosen vorhanden sind, oder prüfen Sie das **„Entsorgen am“-Datum** auf der **Protokollkarte** um festzustellen, ob schon mehr als **14** Tage vergangen sind.

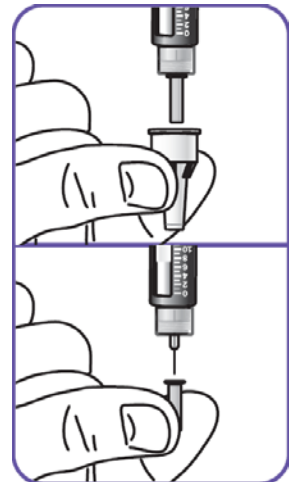
11. Klopfen Sie **3 bis 5 Mal** leicht auf die Patrone. So werden eventuell vorhandene kleine Luftblasen von der Nadel entfernt.



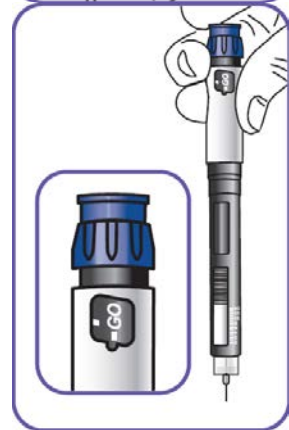
12. **Bereiten Sie die Pen-Nadel für die Injektion vor.**

Ohne loszuschrauben,

- ziehen Sie die Nadelkappe gerade heraus und legen sie beiseite.
- Dann ziehen Sie den Nadelschutz ab und entsorgen ihn.



13. Halten Sie den Pen so, dass Sie die Anzeige „GO“ im Dosisfenster sehen können. Die Pen-Nadel muss nach unten zeigen.



14. Lesen Sie die Schritte **15, 16** und **17** sorgfältig durch, **bevor** Sie das Arzneimittel injizieren.

15. Führen Sie die Nadel vollständig in die Haut des Oberschenkels ein (nach Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals können Sie mit den Fingern eine Hautfalte bilden). Achten Sie darauf, dass die Anzeige „GO“ im Fenster zu sehen ist.



16. Drücken Sie den Injektionsknopf, bis die Anzeige „0“ genau gegenüber der Kerbe im Dosisfenster steht. Sie sollten sehen und spüren können, dass der Dosierknopf wieder auf die „0“ zurückgeht. **Zählen Sie langsam bis 10.**



Wichtiger Hinweis zum Injizieren:

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, muss die Nadel **NACH** dem Drücken des Injektionsknopfs 10 Sekunden lang in der Haut bleiben.



17. Ziehen Sie die Nadel gerade aus dem Oberschenkel heraus.

- Bei diesem Schritt können 1 oder 2 Tropfen Flüssigkeit austreten. Dies ist normal.
- Falls Sie glauben, nicht Ihre volle Dosis erhalten zu haben, wenden Sie keine weitere Dosis an. Wenden Sie sich an Ihren Arzt. Möglicherweise müssen Sie Calcium und Vitamin D einnehmen.

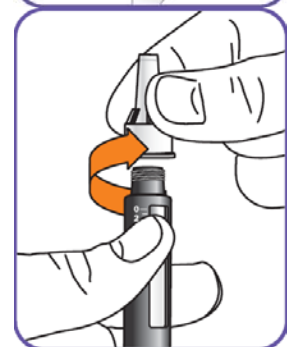
18. Stecken Sie die herausstehende Nadel vorsichtig in die große Nadelschutzkappe zurück, indem Sie die Nadel in die abgelegte Kappe einführen.

- Achten Sie darauf, dass die Nadel ganz in die Kappe hineingedrückt wird.



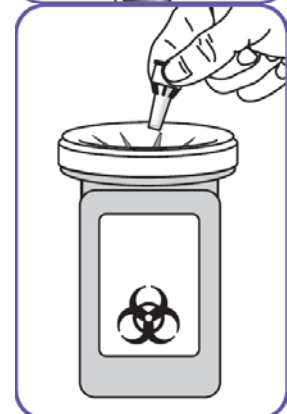
19. Halten Sie die Patrone fest und schrauben Sie die Nadelkappe (mit der darin befindlichen Pen-Nadel) gegen den Uhrzeigersinn ab.

- Lassen Sie niemals andere Personen Ihren Pen oder Ihre Pen-Nadeln benutzen. Sie könnten andere Personen infizieren oder von ihnen infiziert werden.



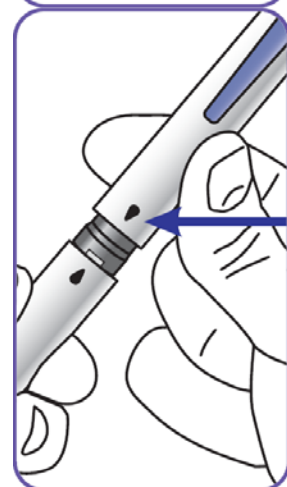
20. Entsorgen Sie die gebrauchte Nadel in einem durchstichsicheren Behälter.

Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie volle durchstichsichere Behälter zu entsorgen sind.



21. Setzen Sie die Kappe wieder auf den Pen.

- Sie müssen eine Patrone auf den Pen aufsetzen, bevor Sie die Kappe auf den Pen setzen können.
- Richten Sie den Taschen-Clip gegen die Markierung am Pen aus.
- Drücken Sie Kappe und Pen zusammen, bis Sie ein Klicken hören.



22. Legen Sie den Natpar-Pen in den Kühlschrank.

Aufbewahrung des Arzneimittels

Natpar-Patronen und Pens, die eine gemischte Patrone enthalten, müssen immer im Kühlschrank (2°C – 8°C) aufbewahrt werden.

- Die Patrone **NICHT** einfrieren.
- Eingefrorene Patronen **NICHT** verwenden.
- Alle gemischten Patronen, die älter als 14 Tage sind, müssen entsorgt werden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.