

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Natpar 25 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 50 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 75 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 100 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Natpar 25 mikrogramm

Feloldás után adagonként 25 mikrogramm parathormont (rDNS)* tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
350 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

Natpar 50 mikrogramm

Feloldás után adagonként 50 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
700 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

Natpar 75 mikrogramm

Feloldás után adagonként 75 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
1050 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

Natpar 100 mikrogramm

Feloldás után adagonként 100 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
1400 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

*Az *E. coliban*, rekombináns DNS technológiával előállított parathormon (rDNS), megegyezik a 84 aminosavból álló endogén humán parathormonnal.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Adagonként 0,32 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A por fehér, az oldószer pedig tiszta, színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Natpar olyan krónikus hypoparathyreosisban szenvedő felnőtt betegek kiegészítő kezelésére javallott, akik csak a standard kezeléssel nem tarthatók megfelelő egyensúlyban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Általános információk

A kezelést a hypoparathyreosisos betegek gondozásában jártas orvos vagy más képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell végezni.

A Natpar-kezelés célja a calcaemiás kontroll elérése és a tünetek csökkentése (lásd még 4.4 pont). A kalcium-foszfát anyagcsere paramétereit a hypoparathyreosis kezelésére vonatkozó, aktuálisan érvényes terápiás irányelvekkel összhangban kell optimalizálni.

A Natpar-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt:

- Ellenőrizni kell, hogy a 25-OH D-vitamin raktárak elegendőek-e.
- Ellenőrizni kell, hogy a szérumban a magnéziumszint a referenciatartományon belül van-e.

Adagolás

A Natpar-kezelés megkezdése

1. A kezelést naponta egyszer 50 mikrogramm, combba adott subcutan injekcióval kell megkezdeni (minden nap a másik combba kell beadni az injekciót). Ha az adagolás előtt a szérumban a kalciumszint $> 2,25$ mmol/l, akkor meg kell fontolni a 25 mikrogrammos kezdőadag alkalmazását.
2. Aktív D-vitaminnal kezelt betegek esetén annak dózisát 50%-kal csökkenteni kell, ha az adagolás előtti szérumban a kalciumszint $1,87$ mmol/l fölött van.
3. Kalciumpótlás esetén, a kalcium adagján nem kell változtatni.
4. Az adagolás előtti szérumban a kalciumkoncentrációt 2–5 napon belül meg kell mérni. Ha a szérumban a kalciumszint $1,87$ mmol/l alatt vagy $2,55$ mmol/l fölött van, a mérést meg kell ismételni a következő napon.
5. Az aktív D-vitamin, illetve a kalciumpótlás vagy mindkettő adagját a szérumban a kalciumérték és a klinikai kép (azaz a hypocalcaemia vagy a hypercalcaemia tünetei) alapján kell beállítani. A Natpar, az aktív D-vitamin és a kalciumpótlás szérumban a kalciumszint alapján történő javasolt beállítása az alábbiakban található:

Adagolás előtti szérumban a kalcium	Először beállítandó	Másodszor beállítandó	Harmadszor beállítandó
	Natpar	Aktív D-vitamin készítmények	Kalciumpótlás
A normálérték felső határa (ULN) ($2,55$ mmol/l) fölött*	A Natpar adagjának csökkentése vagy a készítmény elhagyása, és a szérumban a kalciumszint mérésének megismétlése megfontolandó	Csökkenteni vagy elhagyni**	Csökkenteni
$2,25$ mmol/l-nél magasabb és a normálérték felső határa ($2,55$ mmol/l) alatt*	A dóziscsökkentés megfontolandó.	Csökkenteni vagy elhagyni**	Nem szükséges megváltoztatni vagy csökkenteni, ha az aktív D-vitamint felfüggesztették ezen titrációs lépés előtt
$2,25$ mmol/l vagy annál alacsonyabb és 2 mmol/l fölött	Nincs változás	Nincs változás	Nincs változás
2 mmol/l-nél alacsonyabb	Minimum 2–4 hét után megfontolandó az adag emelése stabil adagban	Megemelni	Megemelni

*A normálérték felső határa (ULN) laboratóriumonként eltérő lehet
**A legkisebb lehetséges adaggal kezelt betegek esetén elhagyni

6. A 4. és az 5. lépéseket addig kell ismételni, amíg a készítmény alkalmazása előtti szérumszám kalciumszint a 2,0–2,25 mmol/l közötti tartományba nem kerül, az aktív D-vitamin adása fel nem függeszthető, és a kalciumpótlás elegendő nem lesz a napi szükséglet pótlásához.

A Natpar adagjának módosítása a bevezető időszak után

A szérumszám kalcium koncentrációját monitorozni kell a titrálás során (lásd 4.4 pont).

A Natpar adagja 2–4 hetente 25 mikrogrammos lépésekben megemelhető legfeljebb 100 mikrogrammos napi adagig. Az adag bármikor csökkenthető a 25 mikrogrammos minimális dózissá.

A Natpar alkalmazása után 8–12 órával ajánlott megmérni az albuminra korrigált szérumszám kalciumszintet. Ha a készítmény beadását követően a szérumszám kalcium értéke nagyobb, mint a normálérték felső határa (ULN), akkor első lépésben az aktív D-vitamin és a kalciumpótló készítmények adagját kell csökkenteni, majd ellenőrizni a változást. A Natpar dózis megemelésének mérlegelése előtt az adagolás előtti és utáni szérumszám kalciumszinteket ismételten mérni kell, ellenőrizve hogy az elfogadható tartományon belül vannak-e. Ha a készítmény alkalmazását követően a szérumszám kalciumszint továbbra is magasabb, mint a normálérték felső határa, az orális kalciumpótlást tovább kell csökkenteni vagy meg kell szakítani (lásd még a *Natpar-kezelés megkezdése* részben található módosítási táblázatot).

Ha a készítmény alkalmazása után mért albuminra korrigált szérumszám kalciumszint meghaladja a normálérték felső határa értékét, és az aktív D-vitamin, valamint az orális kalcium adagolását leállították, illetve hypercalcaemiára utaló tünetek jelentkeznek, a Natpar adagját – annak nagyságától függetlenül – csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Kihagyott adag esetén a Natpar-t a legközelebbi ésszerű időpontban be kell adni, és a hypocalcaemia tünetei alapján további exogén kalciumot és/vagy aktív D-vitamint kell bevinni.

A kezelés megszakítása vagy felfüggesztése

A Natpar alkalmazásának hirtelen megszakítása vagy felfüggesztése súlyos hypocalcaemiához vezethet. A Natpar-kezelés átmeneti vagy végleges felfüggesztése esetén a szérumszám kalciumszintet monitorozni kell, és szükség esetén exogén kalcium és/vagy aktív D-vitamin alkalmazásával be kell állítani (lásd 4.4 pont).

Speciális betegcsoportok

Időskorúak

Lásd 5.2 pont.

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos (kreatininclearance 30–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh összpontszám 7–9) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Natpar biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Natpar alkalmas a betegek általi önadagolásra. A felíró orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell mutatnia a betegeknek az injekció helyes beadási technikáját, különösen az alkalmazás elején.

Az egyes adagokat subcutan injekció formájában kell beadni, naponta egyszer, minden nap a másik combba.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és az injekciós toll használatára vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban található használati útmutatóban.

A Natpar-t tilos intravénásan vagy intramuscularisan beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A Natpar ellenjavallt az alábbi esetekben:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén;
- csontrendszeri besugárzásban részesülő vagy korábban ilyen kezelésben részesült betegek esetén;
- csontrendszeri malignus megbetegedések vagy csontmetasztázisok esetén;
- olyan betegeknél, akiknél fokozott az osteosarcoma kockázata, például Paget-kór vagy örökletes csontbetegségek miatt;
- olyan betegeknél, akiknél a csontspecifikus alkalikus foszfatáz szintje ismeretlen okból emelkedett;
- pseudohypoparathyreosis esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kifejezetten ajánlott, hogy minden alkalommal, amikor a Natpar-t beadják a betegnek, a készítmény nevét és gyártási tétel számát jegyezzék fel, hogy a beteg kapcsolatba hozható legyen a készítmény adott gyártási tételével.

A Natpar-kezelés célja a 2,0–2,25 mmol/l közötti dózis előtti, valamint a dózis után 8–12 órával mért 2,55 mmol/l-nél alacsonyabb szérumszint elérése.

A betegek monitorozása a kezelés folyamán

A dózis előtti és egyes esetekben a dózis utáni szérumszinteket a Natpar-kezelés alatt monitorozni kell (lásd 4.2 pont). Egy multicentrikus klinikai vizsgálatban az adagolást követően 6–10 órával mért, albuminra korrigált szérumszintek átlagosan 0,25 mmol/l-rel magasabbak voltak, mint a dózis előtti értékek, és a megfigyelt legnagyobb emelkedés 0,7 mmol/l volt. Előfordulhat, hogy a kalcium-, a D-vitamin- vagy a Natpar-adagokat csökkenteni kell, ha az adagolás után hypercalcaemia tapasztalható, még akkor is, ha a dózis előtti kalciumkoncentrációk elfogadhatóak (lásd 4.2 pont).

Hypercalcaemia

A Natpar-ral végzett vizsgálatok során hypercalcaemiáról számoltak be. A hypercalcaemia gyakran előfordult a titrálási fázisban, amikor az orális kalcium, az aktív D-vitamin és a Natpar adagjának beállítása zajlott. A hypercalcaemia előfordulása minimalizálható a javasolt adagolás és a monitorozásra vonatkozó információk betartásával, valamint úgy, ha kikérdezik a beteget a hypercalcaemia tüneteinek jelentkezéséről. Súlyos hypercalcaemia (> 3,0 mmol/l vagy a normálérték felső határa fölötti szint és tünetek) kialakulása esetén meg kell fontolni a beteg hidrációját és a Natpar-kezelés, a kalcium és az aktív D-vitamin adagolásának átmeneti leállítását, amíg a szérumszint vissza nem tér a normál tartományba. Ezt követően meg kell fontolni a Natpar, a kalcium és az aktív D-vitamin alacsonyabb adagban történő folytatását (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hypocalcaemia

A Natpar-ral végzett klinikai vizsgálatok során a hypoparathyreosis gyakori klinikai manifesztációjaként jelentkező hypocalcaemiáról számoltak be. A klinikai vizsgálatok során előforduló hypocalcaemiás események legtöbbször enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypocalcaemia kialakulásának kockázata a Natpar megvonása után volt a legnagyobb. A Natpar-kezelés átmeneti vagy végleges felfüggesztése esetén a szérumban a kalciumszintet monitorozni kell, és szükség esetén növelni kell az exogén kalcium és/vagy aktív D-vitamin adagját. A hypocalcaemia előfordulása minimalizálható a javasolt adagolás és a monitorozásra vonatkozó információk betartásával, valamint úgy, ha kikérdezik a beteget a hypocalcaemia tüneteinek jelentkezéséről (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szívglükozidok egyidejű alkalmazása

A bármely okból fennálló hypercalcaemia digitalis toxicitás kialakulására hajlamosíthat. A Natpar-t és szívglükozidokat (például digoxint vagy digitoxint) egyidejűleg alkalmazó betegeknél monitorozni kell a szérumban a kalcium- és digoxinszinteket, és a betegeken figyelni kell a digitalis toxicitás tüneteire (lásd 4.5 pont).

Súlyos vese- vagy májbetegség

A Natpar-t súlyos vese- vagy májbetegségben szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni, mivel az ilyen betegeknél nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Alkalmazás fiatal felnőtteknél

A Natpar-t óvatosan kell alkalmazni olyan fiatal felnőtteknél, akiknél az epiphysisek még nem záródtak, mivel az ilyen betegeknél fokozott lehet az osteosarcoma kockázata (lásd 4.3 pont).

Alkalmazása időskorban

A Natpar-ral végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen határozni, eltérően reagál-e a szervezetük a fiatalabb betegekéhez képest.

Tachyphylaxia

Egyes betegeknél a Natpar kalciumszintet növelő hatása idővel csökkenhet. A szérumban a kalciumkoncentráció Natpar alkalmazásával kapcsolatos változását olyan időközökben kell ellenőrizni, hogy ezt észlelni lehessen, figyelembe véve a tachyphylaxia diagnózis lehetőségét.

Ha a 25-OH D-vitamin szérumban a koncentrációja alacsony, akkor a megfelelő pótlás visszaállíthatja a Natpar-terápiára adott szérumban a kalcium választ.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szívglükozidok inotrop hatásait befolyásolja a szérumban a kalciumszintje. A Natpar és a szívglükozidok (pl. digoxin vagy digitoxin) egyidejű alkalmazása – hypercalcaemia kialakulása esetén – digitalistoxicitásra hajlamosíthatja a betegeket. Szívglükozidokkal és a Natpar-ral még nem végeztek gyógyszer-interakciós vizsgálatokat (lásd 4.4 pont).

A szérumban a kalciumszintet befolyásoló minden, egyidejűleg szedett gyógyszer (pl. lítium, tiazidok) esetén monitorozni kell a beteg kalciumszintjét.

Alendronsav és Natpar egyidejű alkalmazása a kalciumspóroló hatás csökkenésével járhat, ami hátrányosan befolyásolhatja a szérumban a kalcium normál szintre történő visszaállítását. A Natpar biszfoszfonátokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt.

A Natpar egy fehérje, amelyet a máj mikroszomális gyógyszer-metabolizáló enzimei (pl. a citokróm P450 izoenzimek) nem bontanak le, és azokat nem gátolja. A Natpar nem kötődik fehérjékhez, és megoszlási térfogata alacsony.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Natpar terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A terhes anyára, illetve a fejlődő magzatra vonatkozó kockázat azonban nem zárható ki. Terhesség alatt el kell dönteni, hogy elkezdjék-e vagy megszakítsák a Natpar-kezelést, figyelembe véve a kezelés ismert kockázatait, illetve a terápia előnyét a nőre nézve.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Natpar kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakológiai adatok a Natpar kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Natpar alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A Natpar emberi termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletes adatok nem utalnak a termékenység károsodására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Natpar nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mivel a nem kontrollált hyperparathyreosis neurológiai tünetekkel járhat, a kognitív vagy figyelemzavarban szenvedő betegeket figyelmeztetni kell, hogy a tünetek megszűnéséig tartózkodjanak a vezetéstől, illetve a gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Natpar-ral kezelt betegeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatások a hypercalcaemia, a hypocalcaemia, és az ezekhez kapcsolódó klinikai manifesztációk (többek között a fejfájás, a hasmenés, a hányás, a paraesthesia, a hypaesthesia és a hypercalciuria) voltak. A klinikai vizsgálatok során ezek a reakciók általában enyhék és közepesen súlyosak, illetve átmenetiek, valamint kezelhetőek voltak a Natpar, a kalcium és/vagy az aktív D-vitamin adagjának módosításával (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebo-kontrollos vizsgálat keretében Natpar-kezelésben részesülő betegeknél előforduló mellékhatások MedDRA – előfordulási gyakoriság és szervrendszerek – szerinti felsorolása az alábbi táblázatban található. A gyakoriságok meghatározása: „nagyon gyakori” ($\geq 1/10$) és „gyakori” ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Szervrendszer-kategória	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypercalcaemia, hypocalcaemia	hypomagnesaemia [†] , tetánia [†]
Pszichiátriai kórképek		szorongás [†] , alvászavar [*]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás ^{*†} , hypaesthesia [†] , paraesthesia [†]	aluszékonyosság [*]
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívdobogásérzés ^{*†}
Érbetegségek és tünetek		magas vérnyomás [*]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés [†]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés ^{*†} , hányinger [*] , hányás [*]	felhasi fájdalom [*]
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia [*] , izomgörcsök [†]	izomrángás [†] , musculoskeletalis fájdalom [†] , izomfájdalom [†] , nyaki fájdalom [†] , végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		hypercalciuria [†] , pollakisuria [†]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		asthenia [*] , mellkasi fájdalom [†] , fáradtságérzés, az injekció helyén fellépő reakciók, szomjúság [*]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		anti-parathormon- (PTH-) antitest pozitivitás, 25-hidroxi-kolekalciferol vérszint csökkent [†] , D-vitaminszint csökkent

*Klinikai vizsgálatokban megfigyelt, hypercalcaemiával potenciálisan összefüggő panaszok és tünetek

[†]Klinikai vizsgálatokban megfigyelt, hypocalcaemiával potenciálisan összefüggő objektív és szubjektív tünetek

Válogatott mellékhatások leírása

A dózistitrálási időszakban gyakran tapasztalták hypercalcaemia és hypocalcaemia előfordulását. A súlyos hypocalcaemia kialakulásának kockázata a Natpar megvonása után volt a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Az injekció helyén fellépő reakciók

A placebo-kontrollos vizsgálatban a Natpar-kezelésben részestülő betegek 9,5%-a (8/84) és a placeboval kezelt betegek 15%-a (6/40) tapasztalt az injekció beadásának helyén fellépő enyhe vagy közepesen súlyos reakciót.

Immunogenitás

A peptideket tartalmazó gyógyszerek potenciális immunogén tulajdonságának megfelelően a Natpar antitestek termelődését idézheti elő. Hypoparathyreosisban szenvedő felnőttekkel végzett placebo-kontrollos vizsgálatban az antiparathormon- (PTH-) antitestek előfordulási gyakorisága 8,8% (3/34) volt a 24 héten keresztül naponta 50–100 mikrogramm Natpar, és 5,9% (1/17) volt a placebo subcutan injekciót kapó betegeknél.

Az összes, hypoparathyreosisban szenvedő betegnél lefolytatott klinikai vizsgálatban a legfeljebb 4 éven keresztül végzett Natpar-kezelést követően az immunogenitás előfordulási gyakoriságának aránya 17/87 (19,5%) volt, és úgy tűnt, hogy az idővel nem emelkedik. A 17 beteg anti-PTH-antitest títtere alacsony volt, és közülük 3 később antitest negatívvá vált. A PTH elleni antitestek átmeneti megjelenése valószínűleg az alacsony titernek köszönhető. E betegek közül háromnál neutralizáló antitestek jelentek meg. Ezeknél a betegeknél fennmaradt a klinikai válasz, és nem alakult ki immunreakcióval kapcsolatos mellékhatás.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túladagolás

A túladagolás hypercalcaemiát okozhat, amelynek tünetei lehetnek: a palpitatio, az EKG-eltérések, a hypotensio, a hányinger, a hányás, a szédülés és a fejfájás. A súlyos hypercalcaemia sürgős orvosi beavatkozást és szoros monitorozást igénylő életveszélyes állapottá válhat. (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Kalciumhomeosztázis, parathormonok és analógok, ATC kód: H05AA03

Hatásmechanizmus

Az endogén parathormon (PTH) egy 84 aminosavból álló polipeptid, amelyet a mellékpajzsmirigyek termelnek. A PTH a csontokban, a vesékben és az idegszövetben jelen lévő sejtfelszíni parathormonreceptorokon keresztül fejti ki hatását. A parathormonreceptorok a G-fehérje kapcsolt receptorok családjához tartoznak.

A PTH számos életfontosságú fiziológiai hatással rendelkezik, például központi szerepet játszik a szérumban kalcium- és foszfátszintek szigorú keretek közötti szabályozásában, szabályozza a renalis kalcium- és foszfát kiválasztást, aktiválja a D-vitamint, és fenntartja a normál csontturnover folyamatokat.

Az *E. coliban*, rekombináns DNS technológiával előállított Natpar, megegyezik a 84 aminosavból álló endogén humán parathormonnal.

Farmakodinámiás hatások

A PTH (1–84) a plazma kalciumhomeosztázisának fő regulátora. A PTH (1–84) a vesében növeli a kalcium tubuláris reabszorpcióját, és fokozza a foszfát kiválasztást.

A PTH hatásainak eredője a szérumban kalciumkoncentráció növekedése, a kalcium vizelettel történő kiválasztásának csökkenése és a szérumban foszfátkoncentrációjának csökkenése.

A Natpar az endogén parathormonnal megegyező primer aminosav szekvenciával rendelkezik, és várható, hogy fiziológiai hatásai is azonosak lesznek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Natpar biztonságosságát és klinikai hatásosságát felnőtt hypoparathyreosisban szenvedő betegeknél 1 randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban és annak nyílt elrendezésű meghosszabbításában állapították meg. Ezekben a vizsgálatokban a betegek a Natpar-t maguknak adagolták, naponta 25–100 mikrogrammot subcutan injekció formájában.

1. vizsgálat – REPLACE

A vizsgálat célja a szérumban kalciumszint Natpar-ral történő fenntartása volt az orális kalcium és az aktív D-vitamin csökkentése vagy pótlása mellett. A vizsgálat 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálat volt. A vizsgálatban a krónikus hypoparathyreosisban szenvedő, kalcium- és aktív D-vitamin- (D-vitamin metabolit vagy analóg) kezelésben részesülő betegeket a Natpar (n = 84) vagy a placebo (n = 40) csoportba randomizálták. Az átlagéletkor 47,3 év volt (tartomány: 19–74 év), a betegek 79%-a nő volt. A betegek átlagosan 13,6 éve szenvedtek hypoparathyreosisban.

A randomizáció időpontjában a D-vitamin adagját 50%-kal csökkentették, és a betegeket a napi 50 mikrogramm Natpar vagy a placebo csoportba randomizálták. A randomizációt követően egy 12 hetes Natpar titrálási fázisra került sor, majd a betegek 12 héten keresztül a Natpar fenntartó dózisát kapták.

A randomizált betegek 90%-a végig részt vett a 24 hetes vizsgálatban.

A hatásossági elemzés szempontjából azokat a betegeket tekintették reszpondereknek, akik a három eleméből álló válaszkritérium mindhárom elemét teljesítették. A reszpondereket egy összetett elsődleges hatásossági végpont alapján határozták meg, amely az alábbiakból állt: a kiindulási aktív D-vitamin dózis legalább 50%-os csökkenthetősége ÉS a kiindulási orális kalcium adagjának legalább 50%-os csökkenthetősége ÉS az albuminra korrigált teljes szérum kalciumkoncentráció kiindulási értékének ($\geq 1,875$ mmol/l) fennmaradása vagy normalizálódása, és a laboratóriumi normálértékek között maradása.

A kezelés végére a 84, Natpar-ral kezelt beteg közül 46-nál (54,8%) teljesült az elsődleges végpont, míg a placebo csoportban ez az arány 1/40 (2,5%) volt ($p < 0,001$).

A 24. héten a Natpar csoportban a vizsgálatot befejező 79 beteg közül 34 (43%) már nem igényelte az aktív D-vitamin-kezelést, és legfeljebb 500 mg kalcium-citrátot igényelt, míg a placebo csoportban ez az arány 2/33 (6,1%) volt ($p < 0,001$).

A Natpar csoportba randomizált 84 beteg közül 58-nál (69%) volt lehetőség az orális kalcium $\geq 50\%$ -os csökkentésére, míg a placebo csoportba randomizált betegeknél ez az arány 7,5% (3/40) volt. Az orális kalciumadag kiinduláshoz képest mért átlagos százalékos változása 51,8% (SD: 44,6) volt a Natpar csoportban és 6,5% (SD: 38,5) a placebo csoportban ($p < 0,001$). Ezenkívül a Natpar-kezelésben részesülő betegek 87%-ánál (73/84) $\geq 50\%$ -kal csökkenthető volt az orális aktív D-vitamin adagja a placebo csoportban tapasztalt 45%-hoz (18/40) képest.

2. vizsgálat – RACE

A 2. vizsgálat a korábban Natpar vizsgálatban részt vett, hypoparathyreosisban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat hosszú távú, nyílt elrendezésű meghosszabbítása naponta subcutan adagolt Natpar készítménnyel.

A vizsgálatba összesen 49 beteget vontak be. A betegek legfeljebb körülbelül 40 hónapon keresztül (átlag 1067 nap, tartomány 41–1287 nap) napi 25, 50, 75 vagy 100 mikrogrammos adagot kaptak.

Az eredmények alapján megállapítható a PTH fiziológiai hatásainak tartóssága 36 hónapon keresztül, beleértve az albuminra korrigált átlagos szérum kalciumszintet ($n = 36$, $2,06 \pm 0,17$ mmol/l), a vizelettel ürített kalciumszintjének a kiindulási értékhez viszonyított csökkenését ($n = 36$, $1,21 \pm 5,5$ mmol/24h), a szérum foszfátszint csökkenését ($n = 36$, $-0,22 \pm 0,29$ mmol/l) és a normál kalcium-foszfát szorzat fenntartását ($n = 35$, $< 4,4$ mmol²/l²).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Natpar vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően hypoparathyreosis indikációja esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A hypoparathyreosisos vizsgálati alanyoknál a Natpar farmakokinetikája combba történő subcutan alkalmazást követően összhangban volt – a parathormont a comb vagy a has területén alkalmazó – egészséges, posztmenopauzában lévő nők esetében tapasztalt adatokkal.

Felszívódás

A subcutan alkalmazott Natpar abszolút biohasznosulása 53%.

Eloszlás

Az intravénásan alkalmazott Natpar megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 5,35 l.

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok kimutatták, hogy a Natpar ürülése főként a májon keresztül történik, a vese kisebb szerepet játszik a folyamatban.

Elimináció

A májban a parathormont a katepszinek elhasítják. A vesében a parathormon és a C-terminális fragmentek hatékonyan ürülnek glomeruláris filtrációval.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A parathormon (rDNS) viselkedését egy nyílt elrendezésű PK/PD vizsgálatban értékelték, amely során 7 hypoparathyreosisos beteg egyszeri 50, illetve 100 mikrogrammos subcutan adagot kapott, 7 napos kimosódási időszakkal az adagok között.

A Natpar a plazma csúcskoncentrációját (átlag T_{max}) 5–30 percen belül éri el, majd 1–2 óra múlva egy második – rendszerint – kisebb csúcsértéket is elér. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) 3,02 óra volt az 50 mikrogrammos adag, és 2,83 óra a 100 mikrogrammos adag esetében. A maximális átlagos szérumszint-emelkedés (amely 12 óra után következett be) körülbelül 0,125 mmol/l volt az 50 mikrogrammos adag, és 0,175 mmol/l a 100 mikrogrammos adag esetében.

Az ásványi anyagcserére kifejtett hatás

A parathormon (rDNS) kezelés során a hypoparathyreosisban szenvedő betegeknél dóziszfüggően nő a szérumszint kalciumkoncentráció. Egyetlen parathormon (rDNS) injekciót követően az átlagos szérumszint összkalciumszint 10–12 óra múlva érte el a csúcskoncentrációt. A calcaemiás válasz a beadás után több mint 24 óráig fennmaradt.

Kalciumkiválasztás a vizeletben

A Natpar-kezelés során 13, illetve 23%-kal csökken a kalcium vizelettel történő kiválasztása (50, illetve 100 mikrogrammos adagok esetén), mélypontját 3–6 óra alatt éri el, és 16–24 óra alatt tér vissza az adagolás előtti szintre.

Foszfát

A Natpar-injekciót követően a szérumszint foszfátszintje a PTH(1–84) szinthez képest arányosan csökken az első 4 óra alatt, és ez a csökkenés az injekció beadását követő 24 óra során fennmarad.

Aktív D-vitamin

A szérumszint 1,25-(OH)₂D szintje növekszik a Natpar egyetlen adagjának beadása után. Maximális szintjét körülbelül 12 óra múlva éri el, majd 24 óra múlva tér vissza a kiindulás körüli értékre. Az 50 mikrogrammos adag beadását követően a szérumszint az 1,25-(OH)₂D nagyobb mértékű emelkedését figyelték meg, mint a 100 mikrogrammos adag beadása után, ami valószínűleg a vese 25-hidroxi-D-vitamin-1-hidroxiláz enzimének a szérumszint általi közvetlen gátlásának köszönhető.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Hat-hat, nem hypoparathyreosis, azonban közepes fokú (Child-Pugh 7–9 [B]) májkárosodásban szenvedő férfi-, illetve nőbeteggel végeztek farmakokinetikai vizsgálatot, amelynek keretében összehasonlították a 12 fős csoport eredményeit egy normál májműködésű betegekből álló, megfelelően párosított csoport eredményeivel. Egyetlen 100 mikrogrammos subcutan adag alkalmazását követően az átlagos C_{max} - és a kiinduláskori korrigált C_{max} -értékek 18–20%-kal nagyobbak voltak a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál májműködésű betegek esetén. A 2 májfunkciós csoport között nem volt látható különbség a teljes szérumszámított kalciumkoncentráció / idő profilokban. Enyhe és közepesen súlyos májkárosodás esetén nem javasolt a Natpar adagjának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

A Natpar egyszeri 100 mikrogrammos subcutan dózisának alkalmazása után 16, normál veseműködésű (kreatininclearance (CL_{cr}) > 80 ml/perc) és 16 vesekárosodásban szenvedő betegnél vizsgálták a farmakokinetikát. A PTH átlagos maximális koncentrációja (C_{max}) 100 mikrogramm parathormon (rDNS) beadását követően enyhe és közepesen súlyos (CL_{cr}: 30–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 23%-kal nagyobb volt, mint normál veseműködésű betegek esetén. A PTH expozíció az AUC_{0–utolsó} és a kiindulási korrigált AUC_{0–utolsó} érték alapján 3,9%, illetve 2,5% volt, ami magasabb volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél megfigyelt érték.

A fenti eredmények alapján enyhe és közepesen súlyos (CL_{cr}: 30–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására. Dializált betegeknél nem végeztek vizsgálatokat. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Időskorúak

A Natpar-ral végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy megállapítható legyen, hogy az idősebb betegek válasza eltér-e a fiatalabb betegekétől.

Nemek közötti különbség

A REPLACE vizsgálatban nem figyeltek meg a nemekkel kapcsolatos, klinikailag releváns különbségeket.

Testsúly

A testsúly alapján nincs szükség a dózis módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, mutagenitási, termékenységre és általános reprodukcióra kifejtett toxicitási és lokális tolerancia – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Két éven keresztül naponta Natpar injekcióval kezelt patkányoknál dóziszfüggő fokozott csontnövekedés, valamint a csonttumorok, pl. osteosarcoma megnövekedett előfordulási gyakorisága volt tapasztalható, feltehetőleg nem genotoxikus mechanizmus alapján. A csontok patkányoknál és embernél eltérő élettani folyamatai miatt ennek az adatnak a klinikai jelentősége nem ismert. A klinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg osteosarcomát.

A Natpar nem befolyásolta hátrányosan a termékenységet vagy a korai embrionális fejlődést patkányoknál, az embriofoetalis fejlődést patkányoknál és nyulaknál, illetve a pre/postnatalis fejlődést patkányoknál. A laktáló patkányok tejébe minimális mennyiségű Natpar választódik ki.

Hat hónapon keresztül naponta subcutan alkalmazott adagokkal kezelt majmokban a renalis tubularis mineralizáció megnövekedett előfordulási gyakorisága volt tapasztalható a klinikai expozíciós szintnél 2,7-szer magasabb expozíciós szinteknél a legmagasabb dózis mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Nátrium-klorid

Mannit

Citromsav-monohidrát

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

Oldószer

Metakrezol

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Elkészített oldat

Az elkészített oldat hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolva legfeljebb 14 napig, hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25°C-on tárolva pedig legfeljebb 3 napig őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását a 14 napos felhasználhatósági időtartam alatt.

A fénytől való védelem érdekében az elkészített oldatos patronot tartalmazó tollat tartsa jól lezárva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött patronot tartsa a patronartójában, a külső dobozban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A patronartóban található, 2 brómbutil gumidugós, kétrekeszes patron I. típusú üvegből készült, és rollnizott (alumínium) kupakkal és (brómbutil) gumidugóval van lezárva.

Natpar 25 mikrogramm

A lila patronartóban az egyes patronok 350 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaznak por formájában az első rekeszben, és 1000 mikroliter oldószert a második rekeszben (ez 14 adagnak felel meg).

Natpar 50 mikrogramm

A piros patronartóban az egyes patronok 700 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaznak por formájában az első rekeszben és 1000 mikroliter oldószert a második rekeszben (ez 14 adagnak felel meg).

Natpar 75 mikrogramm

A szürke patronartóban az egyes patronok 1050 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaznak por formájában az első rekeszben és 1000 mikroliter oldószert a második rekeszben (ez 14 adagnak felel meg).

Natpar 100 mikrogramm

A kék patronartóban az egyes patronok 1400 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaznak por formájában az első rekeszben és 1000 mikroliter oldószert a második rekeszben (ez 14 adagnak felel meg).

Kiszerezés: 2 patronot tartalmazó doboz.

A doboz/patron színe jelzi a készítmény hatáserősségét:

25 mikrogramm – lila

50 mikrogramm – piros

75 mikrogramm – szürke

100 mikrogramm – kék

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A parathormon (rDNS) újrahasználató injekciós tollal együtt használt patron segítségével adható be. Egy tollat kizárólag egy beteg használhat. Minden injekcióhoz új steril tűre van szükség.

31 G × 8 mm-es, injekciós tollhoz való tűt kell használni. A feloldás után a folyadéknak színtelennek és látható részecskéktől gyakorlatilag mentesnek kell lennie. A parathormon (rDNS) nem adható be, ha az elkészített oldat zavaros elszíneződött, vagy látható részecskéket tartalmaz.

Az oldatot a feloldás során vagy után **NE RÁZZA FEL!** A rázástól denaturálódhat a hatóanyag.

Az újrahasználató toll használata előtt olvassa el a betegtájékoztatóban található használati útmutatót.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ
ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ
INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ
SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almac Group
Clinical Technologies
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
EGYESÜLT KIRÁLYSÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): Hosszú távú klinikai hatásossági és biztonságossági adatok összegyűjtése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy olyan klinikai vizsgálat eredményeit, amely NATPAR-ral kezelt hypoparathyreosisos betegek nyilvántartásából származó adatokon alapul. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának klinikai kemény végpontok (csont, lágyszövetes meszesedések és vesefunkció) adatait kell összegyűjtenie a hypercalciuriára és az életminőségre vonatkozó adatok mellett.</p> <p>A végső klinikai vizsgálati jelentést</p>	<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának tervbe kell vennie, hogy a nyilvántartásra vonatkozó rendszeres előmeneteli jelentésekkel egészítse ki a PSUR-t.</p> <p>2035. december 31-ig kell benyújtani.</p>

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A NATPAR hatásosságának és biztonságosságának további igazolása érdekében a standard kezeléssel önmagában nem megfelelően kontrollálható krónikus hyperparathyreosisos betegek terápiája tekintetében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia egy a NATPAR kezelést a szokásos kezeléssel, illetve a váltakozó adagolással összehasonlító, jóváhagyott vizsgálati terv szerint végzett, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot.</p> <p>A klinikai vizsgálati jelentést a következő időpontig kell továbbítani:</p>	<p>2023. június 30.</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Natpar 25 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 50 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 75 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 100 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Parathormon (rDNS)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Feloldás után adagonként 25 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
350 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

Feloldás után adagonként 50 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
700 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

Feloldás után adagonként 75 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
1050 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

Feloldás után adagonként 100 mikrogramm parathormont (rDNS) tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.
1400 mikrogramm parathormon (rDNS) patrononként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, mannit, citromsav-monohidrát, metakrezol, nátrium-hidroxid (a pH beállítása érdekében), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Két darab, patrontartóba helyezett patron

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Subcutan alkalmazás.

Keverőeszközzel, Natpar injekciós tollal, injekciós tollhoz való tűvel alkalmazandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az összekevert készítményt tartalmazó patronokat 14 nap után ki kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a patronot tartsa a patrontartóban a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Natpar 25

Natpar 50

Natpar 75

Natpar 100

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A PATRONTARTÓ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Natpar 25 mikrogramm/dózis por oldatos injekcióhoz
Natpar 50 mikrogramm/dózis por oldatos injekcióhoz
Natpar 75 mikrogramm/dózis por oldatos injekcióhoz
Natpar 100 mikrogramm/dózis por oldatos injekcióhoz
Parathormon (rDNS)
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

EMLÉKEZTETŐ CÍMKE SZÖVEGE (a csomagoláshoz mellékelve)

Feloldás előtt csatlakoztassa a tűt
Lásd a Használati utasítást.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Natpar 25 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 50 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 75 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Natpar 100 mikrogramm/adag por és oldószer oldatos injekcióhoz
Mellékpajzsmirigy-hormon

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Natpar és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Natpar alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Natpar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Natpar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Natpar és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Natpar?

A Natpar a mellékpajzsmirigy-alulműködésben szenvedő felnőtt betegek hormonpótlására szolgáló gyógyszer. A mellékpajzsmirigy-alulműködést hipoparatiroidizisnak hívják.

A hipoparatiroidizist a nyakon található mellékpajzsmirigyek által termelt mellékpajzsmirigy-hormon (parathormon) alacsony szintje okozza. Ez a hormon szabályozza a vér és a vizelet kalcium- és foszfátszintjét.

Ha a mellékpajzsmirigy-hormon szintje túl alacsony, akkor a vér kalciumszintje csökkenhet. Az alacsony kalciumszint a test különböző részeivel (többek között a csontokkal, a szívvel, a bőrrel, az izmokkal, a vesékkel, az aggyal és az idegekkel) kapcsolatos tüneteket okozhat. Az alacsony kalciumszint tüneteinek listáját lásd a 4. pontban.

A Natpar a vér- és vizelet normál kalcium- és foszfátszintjét szabályozó mellékpajzsmirigy-hormon (parathormon) mesterségesen előállított formája.

2. Tudnivalók a Natpar alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Natpar-t:

- ha allergiás a parathormonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jelenleg vagy korábban csontrendszeri sugárkezelésben részesült;
- ha csontrákban szenved, vagy más daganatos betegség a csontjaira terjedt;
- amennyiben Önnél fokozott az oszteoszarkóma nevű csontdaganat kialakulásának kockázata (például, ha Paget-kórban vagy más csontbetegségben szenved);
- ha egy vérvizsgálat azt mutatja ki, hogy ismeretlen okból emelkedett Önnél a csont alkalikus foszfatáz enzim szintje;
- egy ritka, pszeudohipoparatiroidizisnak nevezett állapotban szenved, amelynek során a szervezet nem reagál megfelelően a szervezet által termelt parathormonra.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Natpar alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Natpar-kezelés során előfordulhatnak a vér alacsony vagy magas kalciumszintjével kapcsolatosan fellépő mellékhatások (ezekről a mellékhatásokról a 4. pontban olvashat).

Ezek a mellékhatások gyakrabban fordulhatnak elő:

- amikor először kezdi el a Natpar alkalmazását;
- ha megváltoztatja a Natpar adagját;
- ha kihagy egy napi injekciót;
- ha egy időre vagy végleg abbahagyja a Natpar alkalmazását.

E mellékhatások megelőzése, illetve kezelése érdekében lehetséges, hogy további gyógyszereket kap majd, illetve megkérhetik, hogy hagyja el bizonyos gyógyszereit. Ilyen gyógyszerek lehetnek a kalcium vagy a D-vitamin.

Ha Önnek súlyos tünetei vannak, előfordulhat, hogy kezelőorvosa további kezelésben részesíti.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön kalciumszintjét. Szükség lehet a Natpar adagjának módosítására vagy a Natpar injekció alkalmazásának rövid idejű felfüggesztésére.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre:

- a kezelés megkezdését követő első 7 nap alatt, illetve
- az adag módosítása esetén.

A vizsgálatokra a vér vagy a vizelet kalciumszintjét mérő tesztek segítségével kerül sor. Kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy változtassa meg az Ön által (bármilyen, pl. kalciumban gazdag táplálék formájában) bevitt kalcium vagy D-vitamin mennyiségét.

Gyermekek és serdülők

A Natpar nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Natpar

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, például az alábbiakról:

- digoxin vagy más néven digitáliszként ismert szívgyógyszer;
- a csontritkulás kezelésére alkalmazott, biszfosfonátoknak nevezett gyógyszerek, például alendronsav;
- a vér kalciumszintjét befolyásoló gyógyszerek, például a lítium vagy a vizeletmennyiség fokozására alkalmazott egyes gyógyszerek (vízhajtók).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Natpar terhes nőknél való biztonságossága tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Kimutatták, hogy patkányoknál a Natpar kiválasztódik az anyatejbe, de nem ismert, hogy az emberi anyatejbe kiválasztódik-e.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy megkezdí-e a Natpar-kezelést. Kezelőorvosa akkor is dönteni fog arról, hogy Ön folytathatja-e a Natpar-kezelést, ha a kezelés folyamán esik teherbe vagy kezd el szoptatni.

Nem ismert, hogy a Natpar hatással van-e a termékenységre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Natpar nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A hipoparatiroidizis azonban befolyásolhatja a koncentrációs képességet. Ha azt tapasztalja, hogy romlik a koncentrációja, akkor a tünetek megszűnéséig ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

A Natpar nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Natpar-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megtanítja Önt a Natpar injekciós toll használatára.

A Natpar-t szubkután (bőr alá beadott) injekció formájában kell alkalmazni naponta, egy injekciós toll segítségével.

Az „újrahasználható Natpar injekciós tollra” „Natpar injekciós tollként” vagy „injekciós tollként” utalunk ebben a betegájékoztatóban.

Adag

A javasolt kezdőadag naponta 50 mikrogramm.

- Lehetséges azonban, hogy kezelőorvosa a vérvizsgálat eredménye alapján napi 25 mikrogrammos kezdőadaggal kezdi el az Ön kezelését.
- Kezelőorvosa 2–4 hét múlva módosíthatja az adagot.

A Natpar adagszükséglete betegenként eltérő. A betegeknek napi 25–100 mikrogramm Natpar készítményre lehet szükségük.

Kezelőorvosa javasolhatja Önnek, hogy a Natpar alkalmazása mellett más gyógyszereket, például kalciumpótlókat, illetve D-vitamint is szedjen. Kezelőorvosa el fogja Önnek mondani, hogy naponta mennyit kell ezekből bevennie.

Az injekciós toll használata

Olvassa el a jelen betegájékoztatóban található „**7. Használati utasítás**” című részt, mielőtt használná az injekciós tollat.

Ne használja az injekciós tollat, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Az injekciós toll első használata előtt a gyógyszert össze kell keverni.

Miután összekeverte a gyógyszert, a Natpar injekciós toll használatra kész, és a gyógyszer beadható az egyik combba (a bőr alá). Másnap a másik combjába adja be a készítményt, és minden nap váltogassa az oldalt.

Kifejezetten ajánlott, hogy minden alkalommal, amikor Ön kap egy adag Natpar-t, a készítmény nevét és gyártási tételszámát jegyezze fel az alkalmazott tétel nyilvántartása érdekében.

Milyen hosszán kell alkalmazni a készítményt?

A Natpar-t addig kell alkalmazni, amíg azt kezelőorvosa előírja az Ön számára.

Ha az előírtnál több Natpar-t alkalmazott

Ha véletlenül egynél több adag Natpar-t adott be magának egy nap, akkor azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Natpar-t

Ha elfelejtette beadni a Natpar-t (vagy nem tudja beadni azt a szokásos időben), akkor adja be, amint lehet, de egy nap soha ne adjon be egynél több adagot.

A következő nap az előírt időpontban adja be a Natpar-t. Amennyiben alacsony kalcium vérszintre utaló tünetei vannak, úgy lehetséges, hogy több kalciumpótló készítményt kell szednie (a tüneteket lásd a 4. pontban).

Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Natpar alkalmazását

Ha abba kívánja hagyni a Natpar alkalmazását, beszélje ezt meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

A Natpar alkalmazása során a következő, potenciálisan súlyos mellékhatások fordulhatnak elő:

- Nagyon gyakori: a vér emelkedett kalciumszintje, amely a Natpar-kezelés elkezdésekor fordulhat elő gyakrabban.
- Nagyon gyakori: a vér csökkent kalciumszintje. Ez akkor fordulhat elő gyakrabban, ha hirtelen abbahagyja a Natpar alkalmazását.

A magas vagy alacsony kalciumszintekkel kapcsolatos tüneteket az alábbiakban soroltuk fel. Ha ezek bármelyikét észleli, haladéktalanul vegye fel a kapcsolatot a kezelőorvosával!

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- fejfájás^{*,†}
- bizsergő vagy zsibbadó bőr[†]
- hasmenés^{*,†}
- hányinger és hányás^{*}
- ízületi fájdalom^{*}
- izomgörcsök[†]

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- idegesség vagy szorongás[†]
- alvászavarok (álmoság érzése napközben, vagy alvási nehézségek éjszaka)^{*}
- gyors vagy szabálytalan szívverés^{*,†}
- magas vérnyomás^{*}
- köhögés[†]
- hasi fájdalom^{*}
- izomrángás vagy -görcs[†]
- izomfájdalom[†]
- nyakfájdalom[†]
- kar- és lábfej fájdalom
- a vizelet emelkedett kalciumszintje[†]
- gyakori vizeletürítési inger[†]
- fáradtságérzés és energiahiány^{*}
- mellkasi fájdalom
- kivörösödés és fájdalom az injekció beadásának helyén
- szomjúság^{*}
- (az immunrendszer által termelt) Natpar-ellenes ellenanyagok
- kezelőorvosa csökkent D-vitamin- és magnéziumszinteket találhat vérvizsgálatok elvégzésekor[†]

*Ezek a mellékhatások a vér magas kalciumszintjével hozhatók összefüggésbe.

†Ezek a mellékhatások a vér alacsony kalciumszintjével hozhatók összefüggésbe.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Natpar-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A patronon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az összekeverés előtt

- Hűtőszekrényben (2–8 °C között) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében a patronot tartsa a patrontartóban, a dobozában.

Az összekeverés után

- Hűtőszekrényben (2–8 °C között) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az összekevert patronot tartalmazó injekciós tollat tartsa jól lezárva.
- Az összekeverés után legfeljebb 14 napon belül felhasználható.
- Ne használja fel a készítményt, ha azt nem megfelelő körülmények között tárolták.
- Mielőtt a Natpar injekciós tollhoz új tűt csatlakoztatna, ellenőrizze, hogy az oldat tiszta és színtelen-e. Kisméretű légbuborékok gyakran előfordulhatnak. Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Natpar

A készítmény hatóanyaga a parathormon (rDNS).

Négyféle különböző hatáserősséget tartalmazó patronban áll rendelkezésre. (egy patron 14 adagot tartalmaz):

Natpar 25 mikrogramm

Feloldás után adagonként 25 mikrogramm parathormont tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.

Natpar 50 mikrogramm

Feloldás után adagonként 50 mikrogramm parathormont tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.

Natpar 75 mikrogramm

Feloldás után adagonként 75 mikrogramm parathormont tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.

Natpar 100 mikrogramm

Feloldás után adagonként 100 mikrogramm parathormont tartalmaz 71,4 mikroliter oldatban.

Egyéb összetevők a patronban (minden hatáserősség esetében):

A porban:

- nátrium-klorid
- mannit
- citromsav-monohidrát
- nátrium-hidroxid (a pH beállítása érdekében)

Az oldószerben:

- metakrezol
- injekcióhoz való víz

Milyen a Natpar külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Natpar patron por formájában tartalmazza a gyógyszert egy oldószerrel együtt, amelyekből oldatos injekció készíthető. A patron üvegből készült és a tetején gumidugóval van lezárva. A patron műanyag patrontartóba van helyezve.

A Natpar patrontartóba helyezett 2 darab patronot tartalmazó kiszerezésben kapható.

A doboz/patron színe jelzi a Natpar készítmény hatáserősségét:

Natpar 25 mikrogramm/adag
Lila patron.

Natpar 50 mikrogramm/adag
Piros patron.

Natpar 75 mikrogramm/adag
Szürke patron.

Natpar 100 mikrogramm/adag
Kék patron.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Country Armagh
BT63 5UA
Egyesült Királyság

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Italia
Shire Italia S.p.A
Tel: +39 0265 535 096
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/Тел: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Malta
Shire Pharmaceuticals Ltd
Ir-Renju Unit
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 4067 3290 (outside of France)
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

Ísland

Shire Pharmaceuticals Ltd
Bretland
Sími: +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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Használati utasítás

Ez az útmutató a gyógyszer elkészítéséhez, az injekció beadásához és a Natpar injekciós toll tárolásához nyújt segítséget.

Az útmutató 5 fázist tartalmaz.

A Natpar injekciós toll alkotórészeinek és a Natpar készítménynek a megismerése
A Natpar előkészítése és összekeverése
A Natpar injekciós toll összeállítása
A napi adag beadása
Hogyan kell tárolnia a gyógyszert?

Ha bármikor segítségre van szüksége, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Kapcsolatba léphet a Shire vállalat helyi képviselőjével is a betegtájékoztató 6. pontjának végén feltüntetett telefonszámon vagy a medinfoemea@shire.com e-mail-címen.

Tudnivalók az első lépések előtt

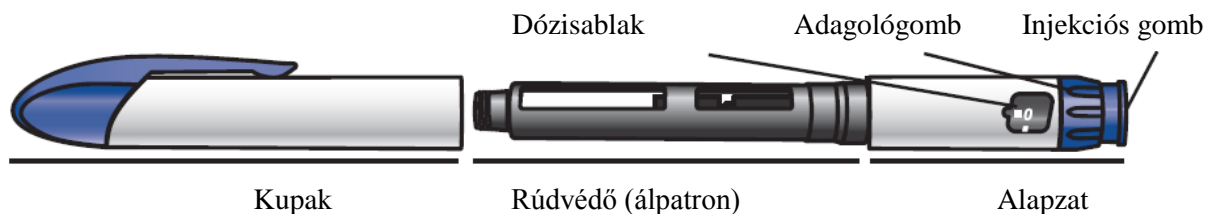
- NE használja a Natpar injekciós tollat, amíg annak helyes használatát az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg nem mutatta Önnek.
- Ezt a használati utasítást használja minden alkalommal, amikor összekeveri a gyógyszert, előkészíti az injekciós tollat vagy beadja magának az injekciót, nehogy kihagyjon lépéseket.
- Az injekciós tollra minden nap új tűt kell csatlakoztatni.
- Tizennégy naponként új patront kell előkészíteni.
- NE használja fel ezt a gyógyszert, ha azt tapasztalja, hogy zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.
- A patront mindig a hűtőszekrényben kell tárolni (2°C – 8°C közötti hőmérsékleten).
- A patront NE fagyassza le.
- NE használjon fel olyan patront, ami már megfagyott!
- A 14 napnál régebbi patront dobja ki.
- Egy nap csak egy adagot adjon be.
- A Natpar injekciós toll tisztításához törölje azt le kívülről egy nedves ronggyal. NE helyezze az injekciós tollat vízbe, illetve ne mossa, és ne tisztítsa azt semmilyen folyadékkal.
- A Natpar patront és a használt tüket a kezelőorvos, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatásainak megfelelően dobja el.
- A Natpar injekciós tollat legfeljebb 2 évig lehet használni.

A Natpar injekciós toll alkotórészeinek és a Natpar gyógyszer a megismerése

A Natpar injekciós toll alkotórészeinek bemutatása

A Natpar injekciós toll részei

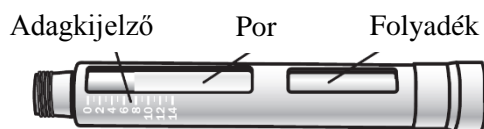
Megjegyzés: A rúdvédő (álpatron) a gyárból való szállítás alatt védi a rudat. Dobja el a rúdvédőt, amikor készen áll az injekciós toll használatára.



A Natpar patron

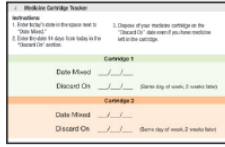
A Natpar patron a por alakú gyógyszert és a por feloldására szolgáló oldószert tartalmazza. Az injekciós toll használata előtt a port és az oldószert össze kell keverni a patronban.

- Egy patron **14** adagot tartalmaz.
- Az adagkijelző a patronban visszamaradt adagok számát mutatja.



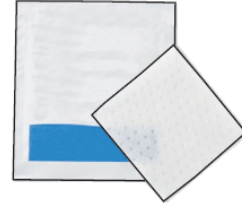
További szükséges eszközök:

Megjegyzés: Az alkoholos vatta, az injekciós tűk és a szűrásálló tartály nem tartoznak a csomaghoz. A gyógyszerpatron-ellenőrző ebben a használati utasításban található meg.

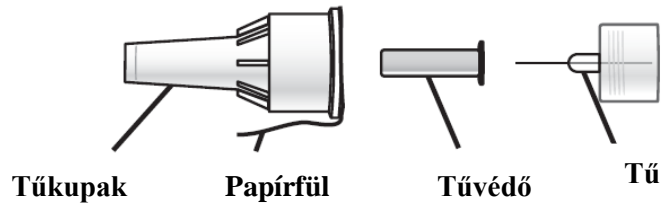


A gyógyszerpatron ellenőrzője

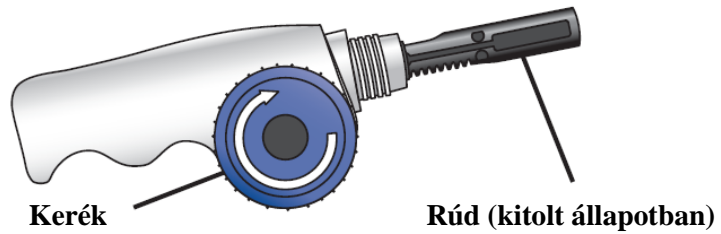
Az injekció beadás helyét tisztítsa le az **alkoholos vattával**



Egyszer használatos tű (kirobbant nézet)



Keverőeszköz



A Natpar előkészítése és összekeverése

Használat előtt a Natpar-t össze kell keverni. Összekeverése után a gyógyszert legfeljebb **14** injekcióként (**14** adagban) alkalmazhatja.

Ha első alkalommal használja önállóan a Natpar-t, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan keverje össze a Natpar patronját.

1. Egy dózis beadásának előkészítésekor ne felejtse el kivenni a Natpar patronnt a hűtőszekrényből.

Megjegyzés: A patronnt mindig hűtőszekrényben kell tartania, kivéve, amikor előkészíti és befecskendezi a gyógyszert.

- Mosson és töröljön kezet.
- Készítse elő az alábbi anyagokat:
 - keverőeszköz
 - a hűtőszekrényből kivett új Natpar patron
 - új, egyszer használatos, injekciós tollhoz való tű
 - szúrásálló tartály
 - ceruza vagy toll, hogy felírja a dátumot, amikor összekeverte a patronnt
 - gyógyszerpatron-ellenőrző (amely ebben a használati utasításban található meg)
 - Natpar injekciós toll a gyógyszer befecskendezéséhez
 - a jelen használati utasítás



2. Töltse ki a gyógyszerpatron-ellenőrzőt.

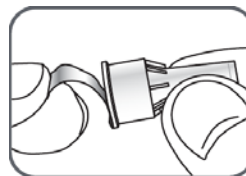
A gyógyszerpatron-ellenőrző

Útmutatások:

- Az „**Összekeverés napja**” melletti részre írja be a mai dátumot.
- A „**Kidobandó**” melletti részre írja be a **14** nappal későbbi dátumot (a hétnek ugyanaz a napja **2** héttel később).
- A patronnt mindenképpen dobja ki a „**Kidobandó**” dátumon akkor is, ha még van benne gyógyszer. A „**Kidobandó**” dátum napján már **ne** használja a patronnt.
- Az új patron összekeveréséhez injekciós tollhoz való tűt **kell** csatlakoztatni.

	1. patron	
Összekeverés dátuma	___/___/___	
Kidobandó	___/___/___	(a hétnek ugyanaz a napja 2 héttel később)
	2. patron	
Összekeverés dátuma	___/___/___	
Kidobandó	___/___/___	(a hétnek ugyanaz a napja 2 héttel később)

3. Húzza le a tű kupakjáról a papírborítást.



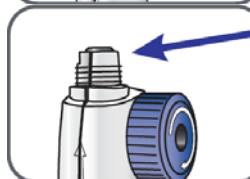
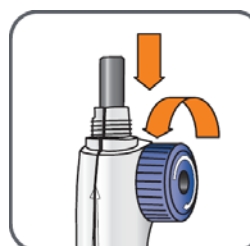
4. **Az injekciós tollhoz való tűt csavarja a patronra az óramutató járásával megegyező irányban.**

- Ellenőrizze, hogy az injekciós tollhoz való tű egyenes-e és szorosan illeszkedik-e a patronhoz (a tűkupak szélesebb szélé hozzá kell érjen a patron „vállához”).
- **Ne vegye le a tű kupakját vagy a tűvédőt, amíg készen nem áll arra, hogy beadja magának a gyógyszert.**



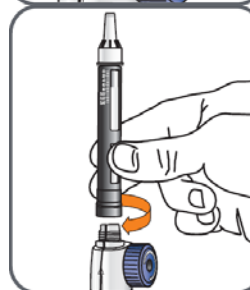
5. Forgassa el a keverőeszköz kerekét az óramutató járásával ellentétes irányba, hogy kitolja a rudat, ha még nem lenne kitolva.

- Ellenőrizze, hogy a keverőeszközben lévő rúd az ábrán bemutatott módon néz-e ki (teljesen vissza van-e húzva).



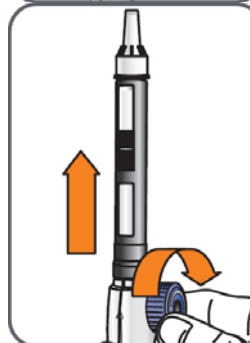
6. Csavarja a Natpar patronra a keverőeszközt az óramutató járásával megegyező irányban.

- Az injekciós tollhoz való tűnek szorosan kell csatlakoznia.



7. **Miközben a tű kupakja felfelé néz, forgassa el lassan a kerekét az óramutató járásával megegyező irányba, amíg a patronban lévő dugók már nem mozognak, a kerék pedig szabadon elfordul.**

- Tartsa a tű felfelé mutató helyzetben.
- **NE döntse meg a keverőeszközt.**

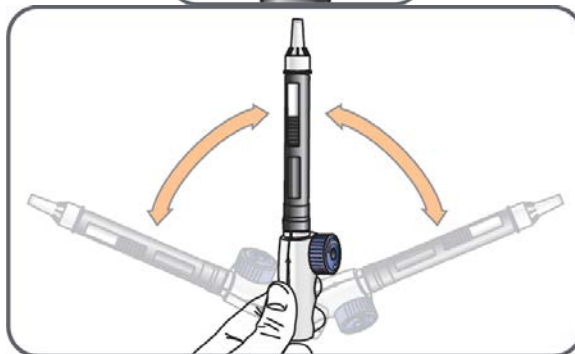


8. Ellenőrizze, hogy a dugók így néznek-e ki, és egymáshoz érnek-e.



9. Tartsa a keverőeszközt és a hozzácsatlakoztatott patron tővel felfelé, és **óvatosan** mozgassa oda-vissza a patron oldalirányba (9 és 3 óra között) körülbelül 10-szer, hogy a patronban lévő **por feloldódjon**.

- **NE rázza a patron**.
- Ügyeljen arra, hogy a tű felfelé mutató helyzetben legyen.
- Tegye félre a keverőeszközt a hozzácsatlakoztatott patronnal együtt, és várjon 5 percig, hogy a por teljesen feloldódjon.

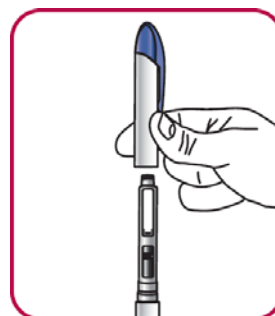


Az **egyes napi adagok beadása** előtt ellenőrizze az oldatot. Ha az oldat 5 perc után zavaros, látható részecskéket tartalmaz vagy nem színtelen, akkor **ne használja ezt a gyógyszert. Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.** Légbuborékok rendes körülmények között előfordulhatnak.

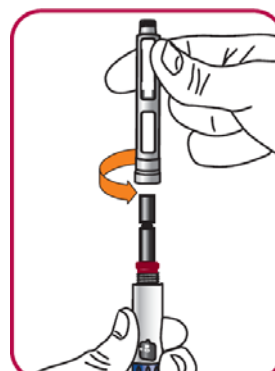
A Natpar injekciós toll összeállítása

A Natpar injekciós tollat **14** naponta **egyszer** kell előkészíteni.

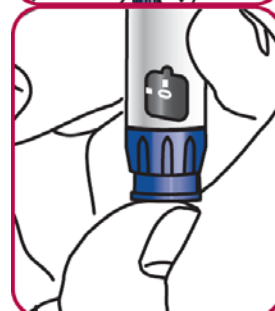
1. Vegye kézbe az injekciós tollat és távolítsa el a kupakját. A kupakot tegye félre.



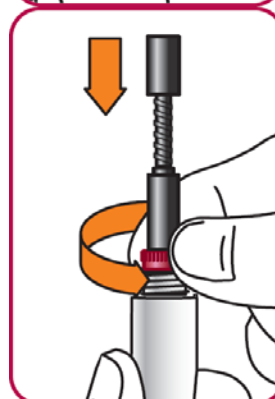
2. Csavarja le a rúdvédőt (**álpatron**) vagy az üres gyógyszeres patron



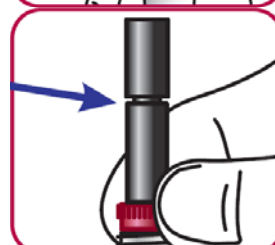
3. Nyomja meg az injekciós gombot. Az adagkijelző ablakban a vágattal egy vonalban a „0” számot kell látnia. Ha a „0” nincs egy vonalban a vágattal, nyomogassa az injekciós gombot, amíg a szám megfelelő helyzetbe nem kerül.



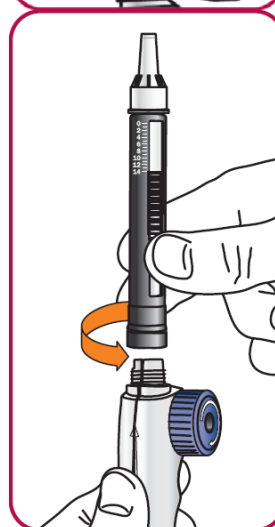
4. Engedje le a rudat. Miután kiengedte a rudat, forgassa el a sötétvörös gyűrűt az óramutató járásával ellentétes irányba. Ne húzza a gyűrűt túl szorosra.



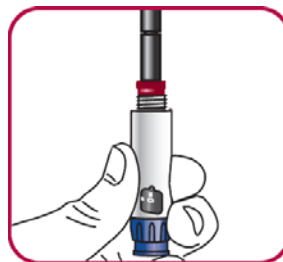
5. Ellenőrizze a rudat. Egy kis rést kell látnia, ha helyesen végezte a műveletet.



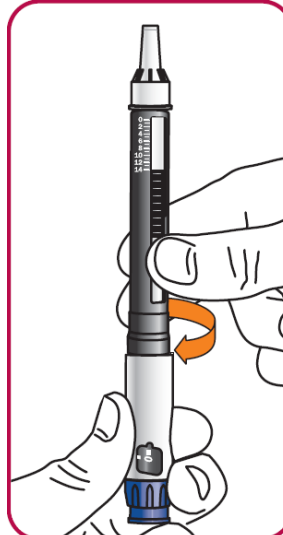
6. Csavarja le a patron



7. Csatlakoztassa a patronrt az injekciós tollhoz. Fogja meg az injekciós toll alját, és tartsa meg úgy, hogy a rúd felfelé mutasson.

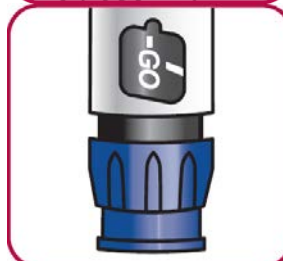


8. Miközben a tűkupak felfelé néz, csavarja a patronrt az injekciós tollra az óramutató járásával megegyező irányban, amíg a patron és az injekciós toll közötti rés el nem tűnik.

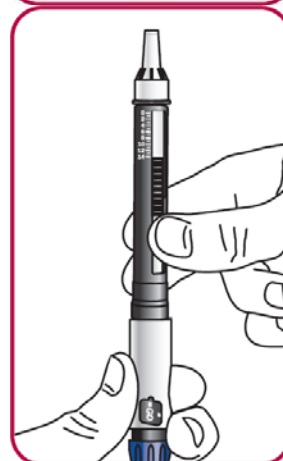


9. **Töltse fel a Natpar injekciós tollat.**

Fordítsa el az adagológombot az óramutató járásával megegyező irányba, amíg a „GO” (indítás) gomb egy vonalba nem kerül az adagolóablakban látható vágjattal.

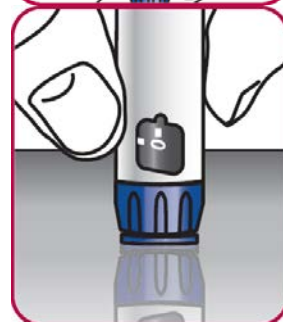


10. Tartsa az injekciós tollat úgy, hogy az injekciós toll kupakja felfelé mutasson.



11. Nyomja az injekciós gombot egy sima felülethez, például az asztal lapjához, amíg a „0” szám egy vonalba nem kerül az adagolóablakban látható vágjattal.

- Nem szokatlan, hogy ebben a lépésben megjelenik **1** vagy **2** folyadékcsepp a tű végén.
- **Ne** vegye le a gyógyszeres patronrt az injekciós tollról, a „**Kidobandó**” dátumig, vagy amíg a patron ki nem ürül.
- Minden új patron esetében csak **1**-szer



töltse fel az injekciós tollat.

A napi adag beadása

MEGJEGYZÉS: Ha épp befejezte a gyógyszer összekeverését és az injekciós toll előkészítését, és a tű még fenn van az injekciós tollon, lépjen a jelen rész 6. lépésére („A napi adag beadása előtt”), ahol megtalálja a Natpar injekciós tollal történő befecskendezésre vonatkozó utasításokat.

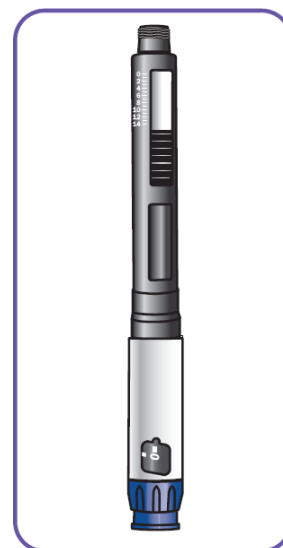
Ha bármikor segítségre van szüksége, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

1. Mosson és töröljön kezét.
2. Készítse elő az alábbi anyagokat:
 - a hűtőszekrényből kivett Natpar injekciós toll
 - új, egyszer használatos, injekciós tollhoz való tű
 - szűrőállító tartály
 - alkoholos vatta

Megjegyzés: Az összekevert patronnt az injekciós tollban mindig hűtőszekrényben kell tartania, kivéve, amikor előkészíti és befecskendezi a gyógyszert.

3. Ellenőrizze a patronnt.

Vegye le a kupakot a Natpar injekciós tollról. Az összekevert gyógyszert tartalmazó patronnak benne kell lennie.



4. Mielőtt új tűt csatlakoztatna az injekciós tollhoz, ellenőrizze:
 - hogy az oldat átlátszó és **színtelen-e**, illetve hogy nincsenek-e benne látható részecskék. Légbuborékok rendes körülmények között előfordulhatnak. Ha a folyadék nem áttetsző és színtelen, illetve részecskék láthatók benne, akkor **ne használja ezt a gyógyszert. Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.**

Új Natpar patronnt kell előkészítenie, ha:

- az injekciós tollban már nem maradt egy adag sem (az adagkijelző „0”-n áll);
vagy
- A „**Kidobandó**” dátum bekövetkezett (lásd a gyógyszerellenőrzőt).

5. Új tű csatlakoztatása.

- Húzza le a tű kupakjáról a papírborítást.
- Határozottan tartsa a Natpar injekciós tollat függőleges helyzetben.
- A tű kupakját függőlegesen tartva csavarja azt rá szorosan a patronra az óramutató járásával megegyező irányban (a tűkupak szélesebb szélé hozzá kell érjen a patron „vállához”).
- A tű kupakját hagyja fent.



6. **A napi adag beadása előtt.**

- NE használjon fel már lefagyasztott patronrt.
- Dobjon ki minden összekevert készítményt tartalmazó patronrt, ha elérte a „**Kidobandó**” dátumot (lásd a gyógyszerellenőrzőt).

7. Törölje le a bőrt a combján az injekció beadás helyén egy alkoholos vattával. Minden nap váltogassa az oldalt.



A 8–17. lépések alatt a tű kupakját végig lefelé tartsa.

8. Tartsa a Natpar injekciós tollat úgy, hogy **a tű egyenesen lefelé mutasson.**

- **A tűt az injekció beadása alatt tartsa végig lefelé.**



9. Tartsa úgy az injekciós tollat, hogy lássa közben az adagolóablakot.



10. Fordítsa el az adagológombot, amíg a „GO” (indítás) felirat egy vonalba nem kerül az ablakban látható vájattal. **Ne** forgassa az adagológombot a „GO” feliraton túl.

- **Ha az adagológombot nehéz elforgatni**, akkor előfordulhat, hogy nem maradt elegendő folyadék. Az **adagkijelző** segítségével ellenőrizze, hogy maradt-e adag a patronban, vagy ellenőrizze a „**Kidobandó**” dátumot a **gyógyszerpatron-ellenőrzőn**, így kiderül, hogy több mint **14** nap van-e hátra addig.



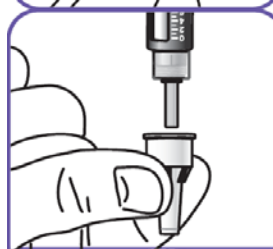
11. Óvatosan ütögesse meg a patronát **3–5** alkalommal. Ezáltal eltávolítja a tű közelében esetlegesen jelen lévő buborékokat.



12. **Készítse elő az injekciós tollhoz való tűt az injekció beadásához.**

Csavarás nélkül

- egyenesen húzza le a tű kupakját és tegye félre;
- majd húzza le a tűvédőt, és dobja ki.



13. Tartsa az injekciós tollat lefelé mutató tűvel úgy, hogy a „GO” (indítás) felirat látható legyen az adagolóablakban.



14. Olvassa el figyelmesen a **15.**, **16.** és **17.** lépést, **mielőtt** befecskendezné a gyógyszert.

15. A tű teljes hosszában szúrja bele a combba (két ujjá közé foghat egy bőrredőt, ha az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ezt mondta Önnek). Ellenőrizze, hogy az ablakban látható-e a „GO” felirat.



16. Nyomja meg az injekciós gombot, amíg a „0” szám egy vonalba nem kerül az adagolóablakban látható vájattal. Látnia és éreznie kell, amikor az adagológomb visszafordul a „0” állásra. **Számoljon lassan 10-ig.**



Az injekció beadásával kapcsolatos fontos megjegyzés:

a szükségesnél kisebb adag beadásának elkerülése érdekében az injekciós gomb megnyomása **UTÁN** tartsa a tűt a bőrben 10 másodpercig.



17. Húzza ki a tűt egyenesen a combjából.

- Nem szokatlan, hogy ebben a lépésben megjelenik 1 vagy 2 folyadékcsepp a tű végén.
- Ha úgy gondolja, hogy nem kapta meg a teljes adagját, ne adjon be újabb adagot. Hívja fel kezelőorvosát. Lehet, hogy kalciumot és D-vitamint kell szednie.

18. Óvatosan helyezze vissza a nagy kupakot lapátoló mozdulattal a tű szabad végére.

- Ellenőrizze, hogy a tű teljes hosszában a kupakon belül van e.



19. Fogja meg a patront, és csavarja le a tűkupakot (a benne lévő tűvel együtt) az óramutató járásával ellentétes irányban.

- Az injekciós tollat és az injekciós tollhoz való tűket ne használja más beteggel közösen. Ezzel ugyanis megfertőződhet, illetve fertőzést adhat át másoknak.



20. A használt tűt dobja ki egy szűrésálló tartályba.

A szűrésálló tartály helyes ártalmatlanítására vonatkozóan kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.



21. Helyezze vissza a tű kupakját.

- Az injekciós tollhoz csatlakoztatnia kell egy patron, mielőtt vissza tudná helyezni a kupakot az injekciós tollra.
- Igazítsa egyvonalba az injekciós toll kupakján és az injekciós tollon lévő jelzést.
- Nyomja össze a kupakot és az injekciós tollat, amíg egy kattánást nem hall.



22. Helyezze a Natpar injekciós tollat a hűtőszekrénybe.

Hogyan kell tárolnia a gyógyszert?

A Natpar patronokat és az összekevert gyógyszeres patronot tartalmazó injekciós tollat mindig a hűtőszekrényben kell tárolni (2– 8 °C között).

- A patronot **NE** fagyassza le.
- **NE** használjon fel már lefagyasztott patronot.
- A 14 napnál régebbi patronokat dobja ki.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL ÉS KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.