

Natpar



Takeda Pharma

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 50 mikrog/dos
(Pulvret är vitt och vätskan är en klar, färglös vätska.)

Kalciumhomeostas, paratyreoideahormoner och analoger

Aktiv substans:

Paratyroideahormon

ATC-kod:

H05AA03

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 04/2023.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta
kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

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

Kontraindikationer

Natpar är kontraindicerat till patienter:

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

Dosering

Allmänt

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

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

Före insättning och under behandling med Natpar:

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

Dosering

Initiering av Natpar

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

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

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

Doseringsjustering av Natpar efter initieringsperioden

Serumkalcium måste följas under titrering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

Om albuminkorrigerat serumkalcium efter dos överstiger ULN och allt aktivt vitamin D eller oralt kalcium har satts ut, eller vid symtom som tyder på hyperkalcemi, ska dosen av Natpar minskas, oavsett Natpardos (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Utebliven dos

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

Behandlingsavbrott eller utsättning av behandling

Abrupt avbrott eller utsättning av Natpar kan leda till svår hypokalcemi. Tillfällig eller permanent utsättning av behandling med Natpar måste åtföljas av övervakning av kalciumnivåer i serum och vid behov justera tillskottet av kalcium och/eller aktivt vitamin D (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Särskilda populationer

Äldre

Se avsnitt Farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

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

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering och om användning av injektionsspennan finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering och i anvisningarna som medföljer bipacksedeln.

Natpar får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

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

Monitorering av patienter under behandling

Serumkalciumpnivåerna före dos och i vissa fall efter dos måste övervakas under behandling med Natpar (se avsnitt Dosering). I en klinisk multicenterstudie var albuminkorrigerade serumkalciumpvärden (ACSC) 6-10 timmar efter dos i genomsnitt

0,25 mmol/l högre än värdena före dos, med en maximal observerad ökning på 0,7 mmol/l. Doser av kalcium, vitamin D eller Natpar kan behöva minskas om hyperkalcemi observeras efter dos, även om kalciumkoncentrationerna före dos är acceptabla (se avsnitt Dosering).

Hyperkalcemi

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

Hypokalcemi

Hypokalcemi, en vanlig klinisk manifestation av hypoparatyreoidism, rapporterades i kliniska studier med Natpar. De flesta av de hypokalcemiska händelserna som uppstod i de kliniska studierna var lätta till måttliga i svårighetsgrad. Efter marknadsintroduktionen har fall av symtomatisk hypokalcemi, inklusive fall som har lett till krampanfall rapporterats hos patienter som behandlats med Natpar. Risken för allvarlig hypokalcemi är störst efter att Natpar medvetet eller omedvetet missats att tas eller plötsligt avbrutits, men kan inträffa när som helst. Tillfällig eller permanent utsättning av Natpar måste åtföljas av

monitorering av kalciumnivåer i serum och vid behov ökning av exogent kalcium och/eller aktivt vitamin D. Hypokalcemi kan minimeras genom att beakta den rekommenderade doseringen och monitoreringsinformationen samt fråga patienterna om eventuella symtom på hypokalcemi (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Samtidig användning av hjärtglykosider

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

Svår njur- eller leversjukdom

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

Användning hos unga vuxna

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

Användning hos äldre patienter

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

Takyfylaxi

Den kalciumökande effekten av Natpar kan minska med tiden hos vissa patienter. Svaret på kalciumkoncentrationen i serum vid

administrering av Natpar ska övervakas regelbundet för att upptäcka detta och diagnosen takyfylaxi övervägas.

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

Urolitiasis

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

Överkänslighet

Efter marknadsintroduktionen har det förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner hos patienter som tar Natpar.

Överkänslighetsreaktioner kan inkludera anafylaxi, dyspné, angioödem, urtikaria, hudutslag och så vidare. Om tecken eller symtom på en allvarlig överkänslighetsreaktion uppkommer ska behandling med Natpar sättas ut och överkänslighetsreaktionen behandlas enligt standardvård. Patienten ska övervakas tills tecken försvinner och symtom går över (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar). Om Natpar sätts ut är övervakning avseende hypokalcemi nödvändig (se avsnitt Dosering).

Natriuminnehåll

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

Interaktioner

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

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

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

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

Graviditet

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

En risk för den gravida kvinnan eller för fostrets utveckling kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska sätta in eller

avbryta/avstå från behandling med Natpar under graviditet efter att man tagit hänsyn till de kända riskerna med behandling jämfört med fördelen med behandling för kvinnan.

Amning

Det är okänt om Natpar utsöndras i bröstmjolk.

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

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna bland patienter behandlade med Natpar var hyperkalcemi, hypokalcemi och de kliniska manifestationer som associeras med dessa inklusive huvudvärk,

diarré, kräkningar, parestesi, hypoestesi och hyperkalciuri. I de kliniska studierna var dessa reaktioner i allmänhet lätta till måttliga i svårighetsgrad och övergående, och behandlades med justeringar av doserna av Natpar, kalcium och/eller aktivt vitamin D (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Tabell över biverkningar

Biverkningar hos patienter behandlade med Natpar i den placebokontrollerade studien och efter marknadsintroduktionen anges nedan efter MedDRA:s organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Alla biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen anges i *kursiv* stil.

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

Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk ^{*,†} , hypoestesi [†] , parestesi [†]		
Hjärtat		palpitationer ^{*,†}	
Blodkärl		hypertoni*	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta [†]	
Magtarmkanalen	diarré ^{*,†} , illamående*, kräkningar*	smärta i övre delen av buken*	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi*, muskelspasmer [†]	muskelryckningar [†] , muskuloskeletal smärta [†] , myalgi [†] , nacksmärta [†] , smärta i extremiteter	
Njuror och urinvägar		hyperkalciuri*, pollakisuri [†]	
Allmänna symtom och/eller symtom vid		asteni*, bröstsmärta [†] , trötthet,	

Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
administreringsstället		reaktioner vid injektionsstället, törst*	
Undersökningar		anti-PTH antikroppar, minskning av 25-hydroxikolekalciferol i blod [†] , minskning av vitamin D	

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Reaktioner vid injektionsstället

I en placebokontrollerad studie upplevde 9,5 % (8/84) av de Natpar-behandlade patienterna och 15 % (6/40) av de

placebobehandlade patienterna en reaktion vid injektionsstället. Samtliga var lätta eller måttliga i svårighetsgrad.

Immunogenicitet

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Studie 1 – REPLACE

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

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

90 % av de randomiserade patienterna fullföljde 24 veckors behandling.

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

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

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

69 % (58/84) av de patienter som randomiserades till Natpar visade en minskning av oralt kalcium på ≥ 50 % jämfört med 7,5 % (3/40) av de patienter som randomiserades till placebo. Den

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

Studie 2 – RACE

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

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

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

Resultaten visar kvarstående fysiologiska effekter av PTH under 72 månader inklusive upprätthållande av genomsnittliga albuminkorrigerade kalciumnivåer i serum

(n = 49, 2,09 ($\pm$ 0,174) mmol/l vid baslinjen;
n = 38, 2,08 ($\pm$ 0,167) mmol/l vid 72 månader), en minskning av serumfosfat (n = 49, 1,56 ($\pm$ 0,188) mmol/l vid baslinjen; n = 36, 1,26 ($\pm$ 0,198) mmol/l vid 72 månader) och upprätthållande av normal kalciumfosfatprodukt ($< 4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) för alla patienter (n = 49 vid baslinjen, n = 36 vid 72 månader).

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

Pediatrisk population

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

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

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

Farmakokinetik

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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

Effekt på mineralmetabolism

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

Kalцийutsöndring i urin

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

Fosfat

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

Aktivt vitamin D

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken efter en subkutan engångsdos av Natpar på 100 mikrogram utvärderades hos 16 patienter utan nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CL_{cr}) > 80 ml/min) och 16 patienter med nedsatt njurfunktion. Den genomsnittliga

maximala koncentrationen ($C_{\max}$) av PTH efter 100 mikrogram parathormon (rDNA) hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30 till 80 ml/min) var cirka 23 % högre än vad som observerades hos patienter med normal njurfunktion. Exponeringen för PTH mätt med AUC_{0-last} och utgångsvärdeskorrigerad AUC_{0-last} var cirka 3,9 % respektive 2,5 % högre än vad som observerades hos patienter med normal njurfunktion.

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

Pediatrik population

Farmakokinetiska data på pediatrika patienter är inte tillgängliga.

Äldre

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

Kön

Inga kliniskt relevanta könsskillnader observerades i REPLACE-studien.

Vikt

Ingen dosjustering baserad på vikt är befogad.

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Natpar 25 mikrogram

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

En cylinderampull innehåller 350 mikrogram parathormon (rDNA).

Natpar 50 mikrogram

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

Natpar 75 mikrogram

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

Natpar 100 mikrogram

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

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

En dos innehåller 0,32 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid

Mannitol

Citronsyramonohydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vätska

Metakresol

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Beredd lösning

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

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen i cylinderampullhållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Parathormon (rDNA) injiceras genom att använda cylinderampullen tillsammans med en återanvändbarpenna. Varje penna får bara användas av en patient. En ny, steril nål måste användas för varje

injektion. Använd 31 G x 8 mm -pennålar. Efter beredning måste vätskan vara färglös och praktiskt taget fri från främmande partiklar; parathormon (rDNA) får inte användas om den färdigberedda lösningen är grumlig, färgad eller innehåller synliga partiklar.

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

Läs bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln innan den återanvändbara pennan används.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

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

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 25 mikrog/dos

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

2 x 14 dos(er) cylinderampull, kassett (fri prissättning),
tillhandahålls ej

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 50 mikrog/dos

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

2 x 14 dos(er) cylinderampull, kassett (fri prissättning), EF

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 75 mikrog/dos

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

2 x 14 dos(er) cylinderampull, kassett (fri prissättning),

tillhandahålls ej

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 100 mikrog/dos

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

2 x 14 dos(er) cylinderampull, kassett (fri prissättning),

tillhandahålls ej