

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder 5 mg somatropin*

En sylinderrampulle inneholder 10 mg (30 IE) somatropin*

* Somatropin er et humant veksthormon fremstilt i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pediatrik populasjon

- Langtidsbehandling av barn med vekstforstyrrelser på grunn av utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon.
- Langtidsbehandling av jenter fra 2-års alder med vekstforstyrrelser i forbindelse med Turners syndrom.
- Behandling av barn før puberteten med vekstforstyrrelser i forbindelse med kronisk nyreinsuffisiens fram til tidspunktet for nyretransplantasjon.

Voksen populasjon

- Erstatning av endogent veksthormon hos voksne med veksthormonmangel oppstått i barndommen eller i voksen alder. Veksthormonmangel bør være adekvat bekreftet før behandling.
Hos voksne med veksthormonmangel bør diagnosen stilles på grunnlag av etiologien:
Oppstått i voksen alder: Pasienten må ha veksthormonmangel som følge av hypotalamisk eller pituitær sykdom, og diagnostisert mangel på minst ett annet hormon (utenom prolaktin). Test for veksthormonmangel bør ikke gjennomføres før adekvat substitusjonsbehandling av andre hormonomangler er igangsatt.
Oppstått i barndommen: Pasienter som har hatt veksthormonmangel som barn, bør testes på nytt for å bekrefte veksthormonmangel i voksen alder før substitusjonsbehandling med NutropinAq igangsettes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Diagnostisering og behandling med somatropin bør igangsettes og følges opp av leger med tilstrekkelige kvalifikasjoner og erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med denne indikasjonen.

Dosering

Behandlingsregimet for NutropinAq bør fastsettes individuelt for hver enkelt pasient.

Pediatrik populasjon

Vekstforstyrrelser hos barn på grunn av utilstrekkelig sekresjon av veksthormon
0,025 - 0,035 mg/kg kroppsvekt gitt som daglig subkutan injeksjon.
Somatropinbehandling bør opprettholdes hos barn og ungdom inntil epifysen er lukket.

Vekstforstyrrelser i forbindelse med Turners syndrom
Opptil 0,05 mg/kg kroppsvekt gitt som daglig subkutan injeksjon.
Somatropinbehandling bør opprettholdes hos barn og ungdom inntil epifysen er lukket.

Vekstforstyrrelser i forbindelse med kronisk nyreinsuffisiens
Opptil 0,05 mg/kg kroppsvekt gitt som daglig subkutan injeksjon.
Somatropinbehandling skal opprettholdes hos barn og ungdom inntil epifysen er lukket, eller frem til tidspunkt for nyretransplantasjon.

Voksen populasjon

Mangel på veksthormon hos voksne

Det anbefales å starte somatropinbehandlingen med en lav dose på 0,15 - 0,3 mg, gitt som daglig subkutan injeksjon. Dosen kan tilpasses gradvis, med serum IGF-I-verdiene (Insulin-like Growth Factor-1) som veiledning for dosetitrering. Anbefalt endelig dose overskrider sjelden 1,0 mg/dag. Generelt bør man forordne minste effektive dose. For eldre eller overvektige pasienter kan det være nødvendig med lavere doser.

Administrasjonsmåte

Injeksjonsvæsken bør gis som daglig subkutan injeksjon. Injeksjonsstedet bør varieres.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

NutropinAq leveres som en multidoseoppløsning. Hvis oppløsningen er uklar etter at den er tatt ut av kjøleskapet, må innholdet ikke injiseres. Drei beholderen forsiktig. Det skal ikke rystes kraftig, da dette kan forårsake denaturering av proteinet. NutropinAq skal kun brukes sammen med NutropinAq Pen.

For instruksjoner vedrørende bruk og håndtering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Somatropin skal ikke brukes for å fremme veksten hos pasienter med lukkede epifyseskiver.

Somatropin skal ikke brukes ved tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer må være inaktive og antitumorbehandling må være fullført før behandling med veksthormon igangsettes. Behandlingen skal seponeres ved tegn på tumorvekst.

Pasienter med akutt kritisk sykdom på grunn av komplikasjoner etter åpen hjertekirurgi eller kirurgi på abdomen, multiple traumer etter ulykke eller akutt respirasjonssvikt skal ikke behandles med veksthormon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maksimal anbefalt daglig dose bør ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Neoplasme

Hos pasienter med tidligere maligne sykdommer må legen være spesielt oppmerksom på tegn og symptomer som tyder på tilbakefall.

Pasienter med eksisterende tumorer eller veksthormonmangel sekundært til en intrakraniell lesjon bør undersøkes regelmessig med tanke på progresjon eller tilbakefall av underliggende sykdom. Hos

pasienter som har overlevd kreft i barndommen er det rapportert om økt risiko for sekundær neoplasme etter somatropinbehandling av den første neoplasmen. Intrakranielle tumorer, spesielt meningeom, var den hyppigste av slike sekundære neoplasmer hos pasienter som fikk stålebehandling av hodet for sin første neoplasme.

Prader-Willis syndrom

Med mindre pasienter med Prader-Willis syndrom også har en diagnostisert veksthormonmangel, skal NutropinAq ikke brukes som langtidsbehandling hos barn med vekstforstyrrelse som skyldes genetisk dokumentert Prader-Willis syndrom. Der er rapportert søvnapné og plutselig dødsfall etter start av behandling med veksthormon hos barn med Prader-Willis syndrom og en eller flere av følgende risikofaktorer: kraftig overvekt, tidligere øvre luftveisobstruksjon eller søvnapné, eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Akutt kritisk sykdom

Effekten av veksthormon på helbredelsen er undersøkt i to placebokontrollerte kliniske studier på 522 voksne pasienter som var kritisk syke på grunn av komplikasjoner etter åpen kirurgi på hjerte eller abdomen, multiple traumer etter ulykke, eller som hadde akutt respirasjonssvikt. Dødeligheten var høyere (41,9 % mot 19,3 %) blant pasienter som ble behandlet med veksthormon (doser på 5,3 – 8 mg/dag) sammenlignet med dem som fikk placebo.

Hos pasienter som allerede får substitusjonsbehandling med somatropin for godkjente indikasjoner, er sikkerhet ikke dokumentert for eventuell viderebehandling ved intensivavdeling ved akutt kritisk sykdom på grunn av komplikasjoner etter åpen hjertekirurgi eller kirurgi på abdomen, multiple traumer etter ulykke eller akutt respirasjonssvikt. I slike tilfeller bør det foretas en nøye vurdering av fordeler og risiko før behandlingen fortsettes.

Kronisk nyreinsuffisiens

Pasienter med veksthormonmangel som en følge av kronisk nyreinsuffisiens (CRI), bør undersøkes regelmessig med hensyn til progresjon av renal osteodystrofi. Forskyvning av øvre femorale epifyser og aseptisk nekrose av femorallodet kan observeres hos barn med langt fremskreden renal osteodystrofi og hos barn med veksthormonmangel. Det er uvisst om disse problemene påvirkes av veksthormonbehandlingen. Leger og foreldre bør være oppmerksomme på begynnende halting eller klager over smerter i hofter eller knær hos pasienter som behandles med NutropinAq.

Skoliose

Skoliose kan utvikles hos alle barn som vokser raskt. Tegn på skoliose bør følges under behandlingen. Det er imidlertid ikke vist at behandling med veksthormon øker hyppigheten eller alvorlighetsgraden av skoliose.

Glykemisk kontroll

Ettersom somatropin kan redusere sensitiviteten overfor insulin, bør pasientene observeres for tegn på glukoseintoleranse. Hos pasienter med diabetes mellitus må eventuelt doseringen av insulin justeres etter at man har startet behandlingen med NutropinAq. Pasienter med diabetes eller glukoseintoleranse bør overvåkes nøye under behandlingen med somatropin. Somatropinbehandling er ikke indisert hos diabetespasienter med aktiv, proliferativ eller alvorlig ikke-proliferativ retinopati.

Intrakraniell hypertensjon

Det er rapportert intrakraniell hypertensjon med papillødem, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og/eller oppkast hos et lite antall pasienter behandlet med somatropin. Symptomene opptrer vanligvis innen de første åtte uker etter starten av behandlingen med NutropinAq. I alle de rapporterte tilfellene

opphørte tegnene og symptomene på intrakraniell hypertensjon etter reduksjon av somatropindosen eller avsluttet behandling. Fundoskopisk undersøkelse anbefales ved starten av behandlingen og regelmessig i løpet av behandlingen.

Hypotyreose

Under behandlingen med somatropin kan det i visse tilfeller oppstå hypotyreose, og ubehandlet hypotyreose kan forhindre optimal respons på NutropinAq. Derfor bør det utføres regelmessige thyreoideafunksjonstester hos pasientene, og det bør gis behandling med thyreoideahormon ved indikasjon for dette. Pasienter med alvorlig hypotyreose skal gis en adekvat behandling for dette før behandlingen med NutropinAq startes.

Nyretransplantasjon

Ettersom somatropinbehandling etter nyretransplantasjoner ikke har blitt tilstrekkelig testet, bør behandlingen med NutropinAq avsluttes etter en slik operasjon.

Bruk av glukokortikoider

Samtidig behandling med glukokortikoider reduserer den vekstfremmende virkningen av NutropinAq. Pasienter med ACTH-mangel må få sin glukokortikoid-substitusjonsbehandling nøye justert for å unngå hemmende virkning på veksten. Bruk av NutropinAq hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens som får behandling med glukokortikoider, er ikke undersøkt.

Leukemi

Leukemi er rapportert hos et lite antall pasienter med veksthormonmangel som har fått behandling med veksthormon. Årsakssammenheng med somatropinbehandling er ikke klarlagt.

Pankreatitt hos barn

Barn som behandles med somatropin har økt risiko for å utvikle pankreatitt sammenlignet med voksne som behandles med somatropin. Selv om det forekommer i sjeldne tilfeller, bør pankreatitt tas med i vurderingen hos barn som behandles med somatropin og som utvikler abdominalsmerter.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per sylinderrampulle, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Begrensede publiserte data tyder på at behandling med veksthormon øker cytokrom P450-mediert antipyrin-clearance hos mennesker. Observasjon anbefales når somatropin gis i kombinasjon med legemidler som man vet metaboliseres av CYP450-leverenzymene, f.eks. kortikosteroider, kjønnssteroider, antikonvulsiva og ciklosporin.

Ved somatropinbehandling kan tidligere udiagnostisert sentral (sekundær) hypoadrenalisme som krever substitusjonsbehandling med glukokortikoider avdekkes. Det kan også være nødvendig å øke vedlikeholds- og stressdoser etter oppstart av somatropinbehandling hos pasienter som får substitusjonsbehandling med glukokortikoider mot allerede diagnostisert hypoadrenalisme (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med diabetes mellitus som krever behandling med legemidler, kan dosejustering av insulin og/eller perorale hypoglykemiske legemidler være nødvendig etter oppstart av somatropinbehandling (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av somatropin hos gravide kvinner. Risikoen for mennesker er derfor ukjent.

Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Somatropin er ikke anbefalt under graviditet og behandlingen skal avbrytes hvis pasienten blir gravid. I løpet av graviditeten vil maternalt somatropin i stor grad bli erstattet med veksthormon fra placenta.

Amming

Det er ukjent om somatropin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Data fra dyrestudier er ikke tilgjengelig.

Forsiktighet skal utvises ved amming under behandling med NutropinAq.

Fertilitet

Effekten av NutropinAq er ikke evaluert i konvensjonelle fertilitetsstudier hos dyr (se pkt. 5.3) eller i kliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Somatropin har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene rapportert hos både voksne og barn som får Nutropin, Nutropin Aq, Nutropin Depot eller Protropin (somatrem) er angitt i tabellen nedenfor, og er basert på erfaring fra kliniske studier med alle godkjente indikasjoner (642 pasienter) og kilder etter markedsføring som omfattet en overvåkingsundersøkelse (National Cooperative Growth Study [NCGS] hos 35 344 pasienter). Ca. 2,5 % av pasientene i NCGS opplevde legemiddelrelaterte bivirkninger.

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra de pivotale og støttende kliniske studiene var hypotyreose, nedsatt glukosetoleranse, hodepine, hypertoni, artralgi, myalgi, perifert ødem, ødem, asteni, reaksjoner på injeksjonsstedet og tilstedeværelse av legemiddelspesifikke antistoffer.

De alvorligste bivirkningene fra de pivotale og støttende kliniske studiene var neoplasme og intrakraniell hypertensjon.

Neoplasmer (maligne og benigne) ble rapportert både i de pivotale og støttende kliniske studiene og i overvåkingsundersøkelsen etter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4). De fleste neoplasmene som ble rapportert var tilbakevendende tidligere neoplasmer og sekundære neoplasmer.

Intrakraniell hypertensjon ble rapportert i overvåkingsundersøkelsen etter markedsføring. Dette er vanligvis forbundet med papillødem, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og/eller oppkast, og symptomene oppstår vanligvis innen åtte uker etter oppstart av behandling med NutropinAq.

NutropinAq reduserer sensitiviteten overfor insulin, nedsatt glukosetoleranse ble rapportert både i de pivotale og støttende kliniske studiene og i overvåkingsundersøkelsen etter markedsføring. Tilfeller av diabetes mellitus og hyperglykemi ble rapportert i overvåkingsundersøkelsen etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet slik som blødning, atrofi, urtikaria og pruritus ble rapportert i de pivotale og støttende kliniske studiene og/eller i overvåkingsundersøkelsen etter markedsføring. Disse bivirkningene kan unngås ved korrekt injeksjonsteknikk og ved å variere injeksjonsstedet.

En liten prosentandel pasienter kan utvikle antistoffer mot proteinet somatropin. Bindingskapasiteten til antistoffer mot veksthormonet var <2 mg/liter hos forsøkspersoner som brukte NutropinAq og som ble testet, dette har ikke blitt forbundet med negativ effekt på veksthastigheten.

Bivirkninger i tabellform

Tabell 1 inneholder svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) bivirkninger som oppsto i kliniske studier og i en overvåkingsundersøkelse etter markedsføring. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad. Andre bivirkninger er identifisert ved bruk etter godkjenning av NutropinAq. Siden disse reaksjonene er frivillig rapportert av en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å gi et pålitelig estimat av frekvensene.

Organklasse	Bivirkninger observert i pivotale og støttende kliniske studier (hos 642 pasienter)	Bivirkninger sett etter markedsføring
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige: Malign neoplasme, benign neoplasme	Sjeldne: Tilbakevendende malign neoplasme, melanocytisk nevus
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: Anemi	
Endokrine sykdommer	Vanlige: Hypotyreose	Sjeldne: Hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige: Nedsatt glukosetoleranse Mindre vanlige: Hypoglykemi, hyperfosfatemi	Sjeldne: Diabetes mellitus, hyperglykemi, hypoglykemi, nedsatt glukosetoleranse
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Personlighetsforstyrrelser	Sjeldne: Unormal oppførsel, depresjon, insomni
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Hodepine, hypertoni Mindre vanlige: Karpaltunnelsyndrom, somnolens, nystagmus	Mindre vanlige: Hodepine Sjeldne: Benign intrakraniell hypertensjon, økt intrakranielt trykk, migrene, karpaltunnelsyndrom, parestesi, svimmelhet
Øyesykdommer	Mindre vanlige: Papillødem, diplopi	Sjeldne: Papillødem, tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige: Vertigo	
Hjertesykdommer	Mindre vanlige: Takykardi	
Karsykdommer	Mindre vanlige: Hypertensjon	Sjeldne: Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Sjeldne: Tonsillehypertrofi Mindre vanlige: Adenoid hypertrofi
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige: Abdominalmerter, oppkast, kvalme, flatulens	Sjeldne: Abdominalmerter, diaré, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: Eksfoliativ dermatitt, hudatrofi, hudhypertrofi, hirsutisme, lipodystrofi, urtikaria	Sjeldne: Generalisert pruritus, urtikaria, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige hos voksne, vanlige hos barn: Artralgi, myalgi Mindre vanlige: Muskelatrofi, skjelettsmerter	Mindre vanlige: Forskyvning av øvre femorale epifyser, progresjon av skoliose, artralgi Sjeldne: Unormal skjelettutvikling, osteokondrose, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: Urininkontinens, pollakisuri, polyuri, unormal urin	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige: Uterin blødning, genital utflod	Sjeldne: Gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige hos voksne, vanlige hos barn: Perifert ødem, ødem Vanlige: Asteni, reaksjoner på injeksjonsstedet Mindre vanlige: Blødninger på injeksjonsstedet, atrofi på injeksjonsstedet, fortykket hud på injeksjonsstedet, hypertrofi	Mindre vanlige: Perifert ødem, ødem, reaksjon på injeksjonsstedet (irritasjon, smerte) Sjeldne: Asteni, ansiktsødem, fatigue, irritabilitet, smerte, pyreksi, reaksjoner på injeksjonsstedet (blødning, hematoma, atrofi, urtikaria, pruritus, hevelse, erytem)
Undersøkelser	Vanlige: Dannelse legemiddelspesifikke antistoffer	Sjeldne: Økt glukosemengde i blodet, vektøkning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Neoplasmer

Det er risiko for neoplasmer som følge av behandling med veksthormon. Den underliggende risikoen varierer i henhold til den underliggende årsaken til veksthormonmangel (f.eks. sekundært til en intrakraniell lesjon), assosierte komorbiditeter og behandlingen(e) som gjennomgås. Behandling med NutropinAq må ikke igangsettes ved tegn på tumoraktivitet. Pasienter med eksisterende tumorer eller veksthormonmangel sekundært til en intrakraniell lesjon, bør undersøkes regelmessig med tanke på progresjon eller tilbakefall av underliggende sykdom. Behandlingen må seponeres ved tegn på tumorvekst.

Intrakraniell hypertensjon

I alle de rapporterte tilfellene opphørte tegnene og symptomene på intrakraniell hypertensjon etter reduksjon av dosen med NutropinAq eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.4). Fundoskopisk undersøkelse anbefales ved starten av behandlingen og regelmessig i løpet av behandlingen.

Hypothyreose

Hypothyreose kan utvikles under behandling med NutropinAq, og ubehandlet hypothyreose kan forhindre optimal respons på NutropinAq. Det bør utføres regelmessige thyreoideafunksjonstester hos pasientene, og det bør gis behandling med thyreoideahormon ved behov. Pasienter med eksisterende hypothyreose skal behandles for dette før oppstart av behandling med NutropinAq.

Glykemisk kontroll

Ettersom NutropinAq kan redusere sensitiviteten overfor insulin, bør pasientene observeres for tegn på glukoseintoleranse. Hos pasienter med diabetes mellitus kan justering av insulindosen være nødvendig etter oppstart av behandling med NutropinAq. Pasienter med diabetes eller glukoseintoleranse bør overvåkes nøye under behandlingen med somatropin.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan unngås ved å bruke korrekt injeksjonsteknikk og ved å variere injeksjonsstedet.

Forskyvning av øvre femorale epifyser

Pasienter med endokrine sykdommer er mer utsatt for å utvikle forskyvning av øvre femorale epifyser.

Indikasjonsspesifikke bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier

Pediatrik populasjon

Barn med vekstforstyrrelser på grunn av utilstrekkelig sekresjon av veksthormon (n=236)

Vanlige: neoplasmer i sentralnervesystemet (2 pasienter fikk tilbakevendende medulloblastom,

1 pasient fikk histiocytom). Se også pkt. 4.4.

Jenter med vekstforstyrrelser i forbindelse med Turners syndrom (n=108)

Vanlige: menoragi.

Barn med vekstforstyrrelser i forbindelse med kronisk nyreinsuffisiens (n=171)

Vanlige: nyresvikt, peritonitt, osteonekrose, økt kreatinin i blodet.

Barn med kronisk nyreinsuffisiens som får NutropinAq har høyere sannsynlighet for å utvikle intrakraniell hypertensjon, men det er også økt insidens hos barn med organisk veksthormonmangel og Turners syndrom. Det er størst risiko i begynnelsen av behandlingen.

Voksen populasjon

Voksne med veksthormonmangel (n=127)

Svært vanlige: parestesi

Vanlige: hyperglykemi, hyperlipidemi, insomni, synoviale lidelser, artrose, muskelsvakhet, ryggsmarter, brystsmarter, gynekomasti.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Akutt overdosering kan føre til hyperglykemi. Overdosering over en lang periode kan føre til symptomer på gigantisme og/eller akromegali i samsvar med den kjente virkningen av overdoser av veksthormon.

Håndtering

Behandling er symptomatisk og støttende. Det er ingen antidot ved overdosering med somatropin. Det anbefales å overvåke thyreoideafunksjonen etter en overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, somatropin og analoger, ATC-kode: H01 AC 01

Virkningsmekanisme

Somatropin stimulerer veksthastigheten og øker sluthøyde hos barn som mangler endogent veksthormon og hos barn som har en vekstforstyrrelse som følge av Turners syndrom eller kronisk nyreinsuffisiens. Behandling med somatropin av voksne med veksthormonmangel fører til redusert fettmasse, økt fettfri kroppsmasse og økt beintetthet for virvelsøylen. Metabolsk endring hos disse pasientene inkluderer en normalisering av IGF-I-serumnivåer.

Farmakodynamiske effekter

In vitro og *in vivo* prekliniske og kliniske tester har vist at somatropin er terapeutisk ekvivalent med humant veksthormon fra hypofysen.

Ved behandling med humant veksthormon er det observert følgende virkninger:

Vevsvekst

1. Skjelettvekst: Veksthormon og dets mediator IGF-I stimulerer skjelettvekst hos barn med veksthormonmangel; dette skjer ved en virkning på de lange rørknoklens epifyseskiver. Dette resulterer i en målbar økning av kroppslengden til disse vekstfugene vokser sammen ved utgangen av puberteten.
2. Cellevekst: Behandling med somatropin fører til økning av både antall av og størrelse på skjelettets muskelceller.
3. Organvekst: Veksthormon øker størrelsen på indre organer, inklusive nyrene, og øker mengden av de røde blodcellene.

Proteinmetabolisme

Lineær vekst understøttes til dels ved proteinsyntese som er stimulert av veksthormon. Dette gjenspeiles av en nitrogenretensjon som kan dokumenteres ved reduksjon av nitrogenekskresjon i urinen og reduksjon av blod-urinstoff-nitrogen under behandlingen med veksthormon.

Karbohydratmetabolisme

Pasienter med utilstrekkelig veksthormonsekresjon lider av og til av faste-hypoglykemi, som blir bedret ved behandling med somatropin. Veksthormonbehandling kan redusere insulinsensitiviteten og svekke glukosetoleransen.

Mineralmetabolisme

Somatropin induserer retensjon av natrium, kalium og fosfor. Serumkonsentrasjonen av uorganisk fosfor økes hos pasienter med veksthormonmangel etter behandling med NutropinAq på grunn av metabolsk aktivitet i forbindelse med beinvekst og økt tubulær reabsorpsjon i nyrene. Serumkalsium blir ikke endret vesentlig av somatropin. Voksne med veksthormonmangel viser liten beintetthet, og hos pasienter med mangel fra barndommen har det vist seg at NutropinAq kan øke virvelsøylens mineraltetthet, avhengig av den til enhver tid gitte dose.

Bindevevsmetabolisme

Somatropin stimulerer syntesen av kondroitinsulfat og kollagen og utskillelsen av hydroksyprolin via urinen.

Sammensetning av kroppsvæv

Voksne pasienter med veksthormonmangel som behandles med somatropin med en gjennomsnittlig daglig dose på 0,014 mg/kg kroppsvekt viser en reduksjon av fettmasse og økning av "lean body mass". Når disse endringene kombineres med økning av total kroppsvæske og beinmasse, innebærer den generelle virkningen av somatropinbehandlingen en modifisering av vevssammensetningen, en virkning som opprettholdes ved vedvarende behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Vekstforstyrrelse hos barn

To pivotale, åpne, ikke-kontrollerte multisenterstudier er utført, én kun hos tidligere ubehandlede pasienter (n=67), den andre hos tidligere ubehandlede pasienter (n=63) og hos barn tidligere behandlet med somatropin (n=9). Dosen i begge studiene var 0,043 mg/kg/dag, administrert subkutant. Dosene som ble brukt i disse USA-baserte studiene er i samsvar med godkjent doseringsregime i USA. Av de 139 inkluderte pasientene fullførte 128 de første 12 behandlingsmånedene, med en gjennomsnittlig behandlingstid på 3,2 og 4,6 år og en total eksponering på 542 pasientår. I begge studiene var det en signifikant forbedring av veksthastigheten hos tidligere ubehandlede pasienter, med en økning fra 4,2 til 10,9 cm/år i den ene studien og fra 4,8 til 11,2 cm/år i den andre studien ved 12 måneder.

Veksthastigheten sank etter det første året i begge studiene, men fortsatte å være høyere enn nivåene før behandling for inntil 48 måneders behandling (7,1 cm/år). Høydens standardavvik-score (SDS) ble forbedret hvert år, den økte fra -3,0 til -2,7 ved baseline til -1,0 til -0,8 ved 36 måneder. Forbedringene i vekst ble ikke fulgt av en ugunstig økning i skjelettalder, som ville ha vært en risiko for fremtidig

vekstpotensial. Forventet slutthøyde økte fra 157,7-161,0 cm ved baseline til 161,4-167,4 cm ved 12 måneder og 166,2-171,1 cm ved 36 måneder.

Understøttende data er fremskaffet i to andre studier, der pasientene fikk en dose på 0,3 eller 0,6 mg/kg/uke enten som daglig injeksjoner eller tre ganger i uken, eller 0,029 mg/kg/dag. Data vedrørende veksthastighet og høyde-SDS var hovedsakelig tilsvarende det som ble sett i de pivotale studiene.

For 51 pasienter som oppnådde nær-slutthøyde etter gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 6 år hos menn og 5 år hos kvinner, var gjennomsnittlig nær-slutthøyde-SDS -0,7 hos menn og -1,2 hos kvinner.

IGF-I nivåer økte fra baseline på 43 ng/ml til 252 ng/ml ved 36 måneder, som er tilnærmet lik normale nivåer forventet hos barn i denne alderen.

De vanligste bivirkningene som ble sett i de pivotale studiene var infeksjon, hodepine, otitis media, feber, faryngitt, rhinitt og gastroenteritt og oppkast.

Vekstforstyrrelse forbundet med kronisk nyreinsuffisiens

To pivotale, kontrollerte multisenterstudier er utført hos pasienter med vekstforstyrrelse forbundet med kronisk nyreinsuffisiens. Hver studie hadde en 2-års behandlingsperiode som inkluderte en placeboarm, etterfulgt av en åpen, ikke-kontrollert forlengelse der alle pasientene fikk somatropin. Dosen var 0,05 mg/kg/dag subkutan i begge studiene. Resultatene fra de to studiene var tilsvarende.

Totalt fikk 128 pasienter somatropin i de 24-måneders kontrollerte fasene i de to studiene, og 139 pasienter ble behandlet med somatropin i de åpne forlengelsesfasene. Totalt ble 171 pasienter eksponert for somatropin i gjennomsnittlig 3,5 eller 2,8 år.

Begge studiene viste en statistisk signifikant økning i veksthastigheten sammenlignet med placebo i det første året (9,1-10,9 cm/år versus 6,2-6,6 cm/år), som ble noe redusert det andre året (7,4-7,9 cm/år versus 5,5-6,6 cm/år). Det var også en signifikant økning i høyde-SDS hos de somatropinbehandlede pasientene, fra -2,9 til -2,7 ved baseline til -1,6 til -1,4 ved 24 måneder. Økninger i høyden ble opprettholdt hos pasienter som ble behandlet i 36 eller 48 måneder. Totalt 58 % og 65 % av somatropinbehandlede pasienter, som var under normalområdet ved baseline, hadde høyder innenfor normalområdet ved 24 måneder.

Resultatene ved 60 måneder viste fortsatt forbedring, og flere pasienter oppnådde høyde-SDS i normalområdet. Gjennomsnittlig endring i høyde-SDS etter 5 års behandling var nær 2 standardavvik (SDer). En statistisk signifikant økning i gjennomsnittlig forventet slutthøyde-SDS ble sett, fra -1,6 eller -1,7 ved baseline til -0,7 eller -0,9 ved 24 måneder. Dette fortsatte å øke hos pasientene som var behandlet i 36 og 48 måneder.

IGF-I-nivåer, som var lave ved studiestart, ble gjenopprettet til innenfor normalområdet med somatropinbehandling.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var forbundet med både NutropinAq og placebo, og var feber, infeksjon, oppkast, økt hoste, faryngitt, rhinitt og otitis media. Det var en høy insidens av urinveisinfeksjoner.

Vekstforstyrrelse forbundet med Turners syndrom

Én pivotal, åpen, kontrollert multisenterstudie er utført med Turners syndrom. Pasientene fikk en subkutan dose på 0,125 mg/kg tre ganger i uken eller 0,054 mg/kg/dag, begge regimene ga en kumulativ ukentlig dose på ca. 0,375 mg/kg. Pasienter under 11 år ble også randomisert til å få østrogenbehandling, enten i sen (alder 15 år) eller tidlig (alder 12 år) ungdom.

Totalt 117 pasienter ble behandlet med somatopin, 36 fikk somatropin 0,125 mg/kg tre ganger i uken og 81 pasienter fikk 0,054 mg/kg somatropin daglig. Gjennomsnittlig behandlingstid var 4,7 år i gruppen som fikk somatropin tre ganger i uken, og 4,6 år i gruppen som fikk somatropin daglig.

Veksthastigheten økte signifikant fra 3,6-4,1 cm/år ved baseline til 6,7-8,1 cm/år ved 12 måneder, 6,7- 6,8 cm/år ved 24 måneder og 4,5-5,1 cm/år ved 48 måneder. Dette ble fulgt av en signifikant økning i høyde-SDS fra -0,1 til 0,5 ved baseline til 0,0 til 0,7 ved 12 måneder og 1,6 til 1,7 ved 48 måneder. Sammenlignet med tilsvarende historiske kontroller, ga tidlig somatropinbehandling (gjennomsnittlig varighet på 5,6 år) kombinert med østrogensubstitusjon ved 12-års alder, en økning i slutt høyde på 5,9 cm (n=26), mens jenter som begynte med østrogen ved 15-års alder (gjennomsnittlig varighet av somatropinbehandling på 6,1 år) hadde en gjennomsnittlig økning i slutt høyde på 8,3 cm (n=29). Den største økningen i slutt høyde ble dermed sett hos pasienter som fikk tidlig behandling med veksthormon og østrogen etter 14-års alder.

De vanligst rapporterte bivirkningene var influensasyndrom, infeksjon, hodepine, faryngitt, rhinitt og otitis media. Disse bivirkningene er forventet hos barn og var milde/moderate.

Veksthormonmangel hos voksne

To pivotale, placebokontrollerte, dobbeltblinde multisenterstudier er utført hos pasienter med diagnosen veksthormonmangel hos voksne, én der mangelen oppsto i voksen alder (n=166) og den andre der mangelen oppsto i barndommen (n=64). Dosen med somatropin var 0,0125 mg/kg/dag subkutant der mangelen oppsto i voksen alder og 0,0125 eller 0,025 mg/kg/dag der mangelen oppsto i barndommen.

I begge studiene førte somatropinbehandling til signifikante endringer sammenlignet med placebo i prosentandel fett av total kroppsmasse (-6,3 til -3,6 versus +0,2 til -0,1), prosentandel midjefett (-7,6 til -4,3 versus +0,6 til 0,0) og prosentandel fettfri kroppsmasse (+3,6 til +6,4 versus -0,2 til +0,2). Disse endringene var i høy grad signifikante ved 12 måneder i begge studiene, og ved 24 måneder i studien der mangelen oppsto i barndommen. Ved 12 måneder var prosentvis endring høyere i studien der mangelen oppsto i barndommen enn i voksen alder. Ingen signifikante endringer i beintettheten (BMD) ble sett hos pasienter der mangelen oppsto i voksen alder. I studien der mangelen oppsto i barndommen hadde imidlertid alle gruppene økt beintetthet ved 24 måneder, selv om det ikke var noen statistisk økt doserespons for total beintetthet. Beintetthet i lumbalcolonna hadde statistisk signifikante økninger i begge behandlingsgruppene, og økningen var doseavhengig.

Støttende data fra en studie med pasienter der mangelen oppsto i voksen alder, var generelt sett konsistente med de fra de pivotale studiene, med noe økning i beintetthet.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i de to pivotale studiene var hodepine, ødem, artralgi/artrose, tensynovitt, parese og allergisk reaksjon/utslett. Insidensen av disse bivirkningene var også høyere i placebo gruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Introduksjon

De farmakokinetiske egenskapene til NutropinAq er bare undersøkt hos friske voksne menn.

Generelle egenskaper

Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet av rekombinant humant veksthormon etter subkutan administrering er ca. 80 %.

Distribusjon: Forsøksstudier med somatropin på dyr har vist at veksthormon konsentreres i organer med stor blodgjennomstrømning, spesielt i lever og nyrer. Distribusjonsvolumet for somatropin ved steady state hos friske voksne menn er ca. 50 ml/kg kroppsvekt, noe som tilnærmevis svarer til

seruminnholdet.

Biotransformasjon: Både lever og nyrer har vist seg å være viktige organer for proteinkatabolisme for veksthormon. Forsøksstudier på dyr har vist at nyrene er det viktigste organet for clearance. Veksthormon filtreres i glomerulus og reabsorberes i de proksimale tubuli. I nyreceller spaltes det deretter opp i sine aminosyre-bestanddelene, som blir tilbakeført til den systemiske sirkulasjonen.

Eliminasjon: Etter subkutan bolusadministrering er gjennomsnittlig terminal halveringstid, $t_{1/2}$, for somatropin ca. 2,3 timer. Etter intravenøs bolusadministrering er gjennomsnittlig terminal halveringstid, $t_{1/2\beta}$ eller $t_{1/2\gamma}$, ca. 20 minutter, og gjennomsnittlig clearance er rapportert å ligge innenfor et område på 116 – 174 ml/t/kg.

Data i litteratur tyder på at clearance for somatropin er lik hos voksne og barn.

Spesielle populasjoner

Informasjon vedrørende farmakokinetikken til somatropin hos eldre og pediatrike pasienter, hos ulike raser og kjønn og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er utilstrekkelig.

Pediatrik populasjon

Tilgjengelige data i litteraturen antyder at somatropin-clearance er tilsvarende hos voksne og barn.

Eldre

Begrensede publiserte data antyder at plasmaclearance og gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av somatropin ved steady state ikke er forskjellig for unge og eldre pasienter.

Rase

Rapporterte verdier for halveringstider for endogent veksthormon hos normale voksne svarte menn er ikke forskjellig fra observerte verdier for normale voksne hvite menn. Ingen data er tilgjengelig for andre raser.

Veksthormonmangel

Somatropins clearance og gjennomsnittlige terminale halveringstid, $t_{1/2}$, hos voksne og barn med veksthormonmangel er tilsvarende det som er observert hos friske forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Barn og voksne med kronisk nyresvikt og nyresykdommer som befinner seg på sluttstadiet, viser tendens til å ha redusert clearance sammenlignet med normale personer. Endogen veksthormonproduksjon kan også øke hos enkelte personer med nyresykdom som befinner seg på sluttstadiet. Det er imidlertid ikke rapportert om akkumulering av somatropin hos barn med kronisk nyresvikt eller nyresykdom på sluttstadiet, når de anbefalte doser benyttes.

Turners syndrom

Begrensede publiserte data for eksogent administrert somatropin tyder på at halveringstid i forbindelse med absorpsjon og eliminasjon og tid for maksimal konsentrasjon, t_{max} , hos Turner-pasienter er tilsvarende det som er observert hos både normale personer og hos personer med veksthormonmangel.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig leversvikt er det registrert nedsatt somatropin-clearance. Man vet ikke hvilken klinisk betydning denne reduksjonen har.

Kjønn

Ingen spesifikke farmakokinetikkstudier med hensyn til kjønn er utført med NutropinAq. Tilgjengelig litteratur indikerer at somatropins farmakokinetikk er tilsvarende hos menn og kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle toksisitetstudier med akutt og gjentatt dosering.

Karsinogent potensiale

Studier av karsinogenitet og gentoksisitet er ikke utført med NutropinAq. I gentoksisitetstudier med andre rekombinante veksthormonpreparater var det ingen holdepunkter for genmutasjon i bakterielle revers mutasjonstester, kromosomskade i humane lymfocytter eller beinmargsceller fra mus, genkonvertering i gjær eller "unscheduled DNA synthesis" i humane karsinomceller. I karsinogenitetstudier med testing av biologisk rekombinant aktivt veksthormon hos rotte og mus, ble det ikke vist økt insidens av tumorer.

Toksisitet med hensyn til reproduksjon og utvikling

Det er ikke utført konvensjonelle reproduksjonsstudier. Det er kjent at somatropin er forbundet med hemming av reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved doser på 3 IE/kg/dag (1 mg/kg/dag) eller mer, med reduserte kopulasjons- og konsepsjonsrater, forlengede eller fraværende østrussykluser, og ved 10 IE/kg/dag (3,3 mg/kg/dag). Langvarig behandling av aper under graviditet og amming, og av nyfødte dyr fram til sent ungdomstadium, seksuell modenhet og reproduksjon gav ingen indikasjon på vesentlige forstyrrelser av fruktbarhet, graviditet, fødsel, amming eller utvikling av avkom.

Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Ved de foreslåtte indikasjonene forventes det ikke at bruk av somatropin medfører en uakseptabel risiko for miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Flytende fenol
Polysorbat 20
Natriumsitrat
Sitronsyre,
vannfri
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ettersom det ikke finnes studier på uforlikelighet, må ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert for 28 dager ved 2°C - 8°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet oppbevares i maks. 28 dager ved 2°C - 8°C etter at det er blitt åpnet. NutropinAq er formulert for å motstå en nominell (maks. en time) daglig periode utenfor kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen.

For oppbevaringsbetingelser for legemidlet ved bruk, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml injeksjonsvæske i en sylinderrampulle (type I glass) er lukket med en propp (butylgummi) og en forsegling (gummi).

Pakningsstørrelsene er 1, 3 og 6 sylinderrampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

NutropinAq leveres som en multidose-oppløsning. Hvis oppløsningen er grumset etter at den er tatt ut av kjøleskapet, må innholdet ikke injiseres. Vend beholderen forsiktig. Det skal ikke rystes kraftig, da dette kan forårsake denaturering av proteinet.

NutropinAq skal kun brukes sammen med NutropinAq Pen. Tørk av gummiforseglingen på NutropinAq med alkohol eller en aseptisk oppløsning for å unngå kontaminering av innholdet med mikroorganismer som kan forekomme ved gjentatte innstikk med kanyler. Det anbefales at NutropinAq administreres ved hjelp av sterile engangskanyler.

NutropinAq Pen tillater administrering av en minimumsdose på 0,1 mg opp til en maksimumsdose på 4,0 mg med 0,1 mg doseøkning.

Sylinderrampullen skal ikke fjernes fra pennen mellom injeksjonene.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma,
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-
Billancourt, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/164/003
EU/1/00/164/004
EU/1/00/164/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. februar
2001 Dato for siste fornyelse: 16. februar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco
CA 94080-4990
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Ipsen Pharma Biotech SAS
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental no 402
83870 Signes, Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning, (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE
{ESKE - 1 SYLINDERAMPULLE }**

1. LEGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injeksjonsvæske, oppløsning

Somatropin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 5 mg somatropin.

Én sylinderrampulle inneholder 10 mg (30 IE) somatropin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer er: natriumklorid, flytende fenol, polysorbat 20, natriumsitrat, vannfri sitronsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 sylinderrampulle à 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Etter anbrudd, brukes innen 28 dager ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert for 28 dager ved 2°C - 8°C.
Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet oppbevares i maks. 28 dager ved 2°C - 8°C etter
anbrudd.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/164/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE
{ ESKE - 3 SYLINDERAMPULLER }**

1. LEGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injeksjonsvæske, oppløsning
Somatropin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 5 mg somatropin.
Én sylinderrampulle inneholder 10 mg (30 IE) somatropin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer er: natriumklorid, flytende fenol, polysorbat 20, natriumsitrat, vannfri sitronsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 sylinderrampuller à 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter anbrudd, brukes innen 28 dager ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert for 28 dager ved 2°C - 8°C.
Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet oppbevares i maks. 28 dager ved 2°C - 8°C etter
anbrudd.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/164/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE
{ ESKE - 6 SYLINDERAMPULLER }**

1. LEGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injeksjonsvæske, oppløsning
Somatropin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 5 mg somatropin.
Én sylinderrampulle inneholder 10 mg (30 IE) somatropin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer er: natriumklorid, flytende fenol, polysorbat 20, natriumsitrat, vannfri sitronsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 sylinderrampuller à 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter anbrudd, brukes innen 28 dager ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert for 28 dager ved 2°C - 8°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet oppbevares i maks. 28 dager ved 2°C - 8°C etter anbrudd.


10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)


EU/1/00/164/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
{BLISTERPAKNING}**

1. LEGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injeksjonsvæske, oppløsning
Somatropin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oppbevares i kjøleskap.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER
{SYLINDERAMPULLE}**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

NutropinAq 10 mg/2 ml

s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE) injeksjonsvæske, oppløsning Somatropin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NutropinAq er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NutropinAq
3. Hvordan du bruker NutropinAq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NutropinAq
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NutropinAq er, og hva det brukes mot

NutropinAq inneholder somatropin som er et rekombinant veksthormon tilsvarende humant naturlig veksthormon som lages i kroppen din. Det er rekombinant, som betyr at det lages utenfor kroppen i en spesiell prosess. Veksthormon er en kjemisk budbringer som lages i en liten kjertel i hjernen som kalles hypofysen. Hos barn gir det kroppen beskjed om å vokse og det hjelper skjelettet med å utvikle seg normalt. Senere i livet, hos voksne, hjelper veksthormon til med å opprettholde normal kroppsform og stoffskifte.

Hos barn brukes NutropinAq:

- Dersom kroppen din ikke lager nok veksthormon, og du av den grunn ikke vokser som du skal.
- Dersom du har Turners syndrom. Turners syndrom er en genetisk feil hos jenter (mangel på kvinnelige kjønnskromosom(er)) som hindrer vekst.
- Dersom nyrene dine er skadet og de mister evnen til å fungere normalt, og dermed påvirker veksten.

Hos voksne brukes NutropinAq:

- Dersom kroppen din ikke lager nok veksthormon når du er voksen. Dette kan oppstå når du er voksen eller det kan ha vært slik siden du var barn.

Fordeler ved å bruke dette legemidlet

Hos barn hjelper det kroppen med å vokse og skjelettet med å utvikle seg normalt. Hos voksne hjelper det med å opprettholde normal kroppsform og stoffskifte, for eksempel fettinnhold og blodsukker nivå.

2. Hva du må vite før du bruker

NutropinAq Bruk ikke NutropinAq

- dersom du er allergisk overfor somatropin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hos barn dersom skjelettet allerede har sluttet å vokse.

- dersom du har en aktiv svulst (kreft). Informer lege dersom du har eller har hatt en aktiv svulst. Kreftsvulster må ikke være aktive og du må ha avsluttet behandling mot kreft før du starter behandling med NutropinAq.
- dersom du har komplikasjoner etter en større operasjon (åpen kirurgi på hjertet eller magen), flere skader etter ulykke, akutt åndedrettssvikt eller lignende tilstander.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker NutropinAq.

- Rådfør deg med legen umiddelbart dersom du opplever synsforstyrrelser, sterk eller hyppig hodepine forbundet med kvalme eller oppkast, spesielt i starten av behandlingen. Disse kan være tegn på forbigående økt trykk i hjernen (intrakraniell hypertensjon).
- Rådfør deg med legen dersom det oppstår smerter i et lem, hofte eller kne mens du vokser.
- Du trenger en legeundersøkelse dersom du oppdager en skjevhet i ryggraden (skoliose), siden skoliose kan forverres hos barn som vokser raskt.
- Legen bør følge deg opp med hensyn til høyt blodsukkernivå (hyperglykemi) under behandling med NutropinAq. Dersom du får behandling med insulin, kan det hende legen vil justere insulindosen. Dersom du har diabetes og medfølgende kraftig/forverring av øyesykdom, bør du ikke få behandling med NutropinAq.
- Legen din bør kontrollere skjoldkirtelfunksjonen din regelmessig, og ved behov forskrive passende behandling. Dersom du har nedsatt aktivitet i skjoldkirtelen som fører til lave nivåer av skjoldkirtelhormon (hypotyreose), bør dette behandles før du starter behandling med NutropinAq. Dersom hypotyreose ikke behandles, kan det hindre effekten av NutropinAq.
- Ta kontakt med legen regelmessig dersom du får substitusjonsbehandling med glukokortikoider, da det kan være nødvendig å justere dosen med glukokortikoid.
- Dersom du tidligere har hatt svulst (kreft), spesielt svulster som påvirker hjernen, bør legen din være spesielt oppmerksom og undersøke deg regelmessig for å undersøke mulig tilbakevendende svulst.
- Et lite antall pasienter med veksthormonmangel som ble behandlet med veksthormon, har hatt leukemi (blodkreft). Det er imidlertid ikke bevist at behandling med veksthormon er årsak til eller har sammenheng med leukemi (blodkreft).
- Behandling med NutropinAq bør stanses dersom gjennomgår en nyretransplantasjon.
- Dersom du har komplikasjoner etter en større operasjon (åpen kirurgi på hjertet eller magen), flere skader etter ulykke, akutt åndedrettssvikt eller lignende tilstander, vil legen avgjøre hvorvidt det er trygt å fortsette behandling med NutropinAq.
- Det kan være en større risiko for å utvikle betennelse i bukspyttkirtelen (pankreatitt) hos barn sammenlignet med voksne som behandles med veksthormon. Rådfør deg med legen ved kraftige og vedvarende magesmerter.
- Dersom du har Prader-Willis syndrom bør du ikke få behandling med NutropinAq, med mindre du har veksthormonmangel.

Andre legemidler og NutropinAq

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du får substitusjonsbehandling med glukokortikoider kan dette redusere effekten av NutropinAq på vekst. Du bør rådføre deg med legen regelmessig, da det kan være nødvendig å justere dosen med glukokortikoid.
- Dersom du får behandling med insulin kan det hende legen må justere insulindosen.
- Rådfør deg med lege dersom du får behandling med kjønnssteroider, krampestillende legemidler eller ciklosporin.
- Dersom du har nedsatt binyrefunksjon mens du får behandling med NutropinAq, trenger

du behandling med steroider. Dersom du allerede får behandling for nedsatt binyrefunksjon, kan det være nødvendig å justere steroiddosen.

Graviditet og amming

Slutt å bruke NutropinAq dersom du er gravid.

Det skal utvises forsiktighet ved amming under behandling med NutropinAq.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sett påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner ved bruk av NutropinAq.

NutropinAq inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per sylinderrampulle, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker NutropinAq

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Behandling med NutropinAq bør utføres med regelmessig veiledning av en lege med erfaring innen veksthormonmangel.

Dosen med NutropinAq som skal injiseres vil bli bestemt av legen din. Ikke endre denne dosen uten å rådføre deg med legen.

Den anbefalte dosen er:

Hos barn med veksthormonmangel:

0,025 - 0,035 mg/kg kroppsvekt injisert hver dag under huden (subkutan injeksjon).

Hos jenter med Turners syndrom:

Opptil 0,05 mg/kg kroppsvekt injisert hver dag under huden (subkutan injeksjon).

Hos barn med kronisk nedsatt nyrefunksjon:

Opptil 0,05 mg/kg kroppsvekt injisert hver dag under huden (subkutan injeksjon). Du kan fortsette behandling med NutropinAq inntil du skal ha en nyretransplantasjon.

Hos voksne med veksthormonmangel:

Lave doser på 0,15 - 0,3 mg til å begynne med injisert hver dag under huden (subkutan injeksjon).

Legen kan deretter øke dosen avhengig av effekten legemidlet har på deg. Endelig dose

overskrider sjelden 1,0 mg/dag. Generelt bør du få den laveste dosen som gir effekt.

Behandling med NutropinAq er en langtidsbehandling. For ytterligere informasjon spør legen din.

Hvordan NutropinAq injiseres

Dosen av NutropinAq som skal injiseres bestemmes av legen din. Du må injisere NutropinAq hver dag under huden (subkutan injeksjon). Det er viktig å endre stedet der du setter injeksjonen hver dag for å unngå å skade huden.

NutropinAq leveres som en multidoseoppløsning. Hvis oppløsningen er grumset etter at den er tatt ut av kjøleskapet, skal innholdet ikke injiseres. Vend beholderen forsiktig. Det skal ikke rystes kraftig, da

dette kan ødelegge proteinet (denaturering av proteinet).

Du skal bruke NutropinAq Pen for å injisere NutropinAq. Bruk en ny, steril injeksjonskanyle for hver injeksjon. Les bruksanvisningen nøye (på baksiden) før du begynner å bruke NutropinAq Pen. Ved oppstart av behandlingen anbefales det at en lege eller en sykepleier setter injeksjonen og gir

deg opplæring i bruk av NutropinAq Pen. Etter denne opplæringen kan du injisere deg selv eller få injeksjonen av en opplært omsorgsperson.

Dersom du tar for mye av NutropinAq

Rådfør deg med lege dersom du har injisert mer NutropinAq enn du skal ha.

Dersom du injiserer for mye NutropinAq, kan blodsukkernivåene synke og bli for lave, og deretter øke og bli for høye (hyperglykemi).

Dersom du injiserer for mye NutropinAq over en lang periode (år), kan du oppleve forsterket vekst av deler av kroppen slik som ører, nese, lepper, tunge og kinnbein (gigantisme og/eller akromegali).

Dersom du har glemt å ta NutropinAq

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med den vanlige dosen neste dag, og fortell det til legen ved den neste legetimen.

Dersom du avbryter behandling med NutropinAq

Rådfør deg med legen før du slutter å bruke NutropinAq. Dersom du slutter å bruke NutropinAq for raskt eller for lenge, blir ikke resultatet som forventet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du merker endring eller økt vekst av fødselsmerker og/eller føflekker (melanocytisk nevus). Ved tilfeller av svulst eller tilbakevendende tidligere svulst (bekreftet av legen), må behandling med NutropinAq stanses umiddelbart. Denne bivirkningen er mindre vanlig, den kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever synsforstyrrelser, kraftig eller hyppig hodepine, forbundet med kvalme eller oppkast. Dette kan være symptomer på forbigående økt trykk i hjernen (intrakraniell hypertensjon). Dersom du har intrakraniell hypertensjon kan det hende at legen bestemmer at behandlingen med NutropinAq midlertidig skal reduseres eller avsluttes. Denne bivirkningen er sjelden, den kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Hevelse i hender og føtter på grunn av væskeansamling (perifert ødem), enkelte ganger forbundet med lokale muskelsmerter (myalgi) og leddsmerter (artralgi). Disse bivirkningene oppstår vanligvis hos voksne tidlig i behandlingen og er kortvarige. Væskeansamling er rapportert som en vanlig bivirkning hos barn.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Nedsatt aktivitet i skjoldkirtelen som fører til lave nivåer av skjoldkirtelhormon (hypotyreose). Dersom hypotyreose ikke behandles, kan det hindre effekten av NutropinAq. Legen bør kontrollere skjoldkirtelfunksjonen regelmessig og ved behov forskrive passende behandling. Nedsatt evne til å ta opp sukker (glukose) fra blodet fører til høye blodsukkernivåer (hyperglykemi). Legen bør følge deg opp med hensyn til tegn på dette under behandling med NutropinAq. Dersom du får behandling med insulin, kan det hende at legen må justere

insulindosen.

Svakhetsfølelse (asteni) og økt muskelspenning (hypertoni).

Smerter, blødninger, blåmerker, utslett og kløe på injeksjonsstedet. Dette kan unngås ved å bruke korrekt injeksjonsteknikk og å variere injeksjonsstedet.

Enkelte pasienter kan utvikle antistoffer (en type protein som kroppen produserer) mot somatropin. Der disse antistoffene ble funnet hos pasienter, hindret det dem ikke i å vokse.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

Redusert antall røde blodceller i blodet (anemi), redusert blodsukkernivå (hypoglykemi) og økt fosfatnivå i blodet (hyperfosfatemi).

Endret personlighet eller unormal oppførsel.

Vedvarende stikkende, brennende følelse, smerter og/eller nummenhet i håndflaten på grunn av at en nerve er i klem i håndleddet (karpaltunnelsyndrom).

Raske ufrivillige øyebevegelser (nystagmus), hevelse i synsnerven i øyet (papillødem), dobbeltsyn (diplopi), hodepine, søvnløshet og en følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse (vertigo).

Økt hjertertme (takykardi) og høyt blodtrykk (hypertensjon).

Oppkast, magesmerter, luft i magen (flatulens) og kvalme.

Sensitiv og tørr hud (eksfoliativ dermatitt), endret tykkelse på huden, økt hårvekst i ansiktet og på kroppen (hirsutisme), elveblest.

Skjevhet i ryggstøyle (skoliose). Dersom du har skoliose bør du kontrolleres hyppig med hensyn til økt skjevhet.

Skjelettsykdom der lårbeinet (femur) beveger seg bort fra hoften (forskyvning av øvre femorale epifyse). Dette oppstår vanligvis hos pasienter som vokser raskt. Pasienter med hormonforstyrrelser er mer utsatt for å utvikle forskyvning av øvre femorale epifyse.

Redusert muskelstørrelse (muskelatrofi), leddsmerter (artralgia) og skjelettsmerter.

Vanskeligheter med å holde på urinen (urininkontinens), hyppig urinering (pollakisuri) og

stor
urinmengde (polyuri).

Blødning fra livmoren (uterin blødning) og utflod fra kjønnsorganer.

Lokal reduksjon/økning av fett i huden (lipodystrofi, atrofi/hypertrofi på injeksjonsstedet).

Forstørrede kjertler med tilsvarende symptomer som forstørrede mandler (se under "Sjeldne").

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Økt blodsukkernivå (hyperglykemi, diabetes mellitus). Diabetes mellitus kan medføre økt urinering, tørste og sult. Informer legen dersom du får noen av disse symptomene.

Forstørrede mandler som medfører snorking, vanskeligheter med å puste eller svelge, kortvarig pustestans under søvn (søvnåpne) eller væske i ørene, samt infeksjon i ørene. Dersom dette viser seg å bli spesielt plagsomt bør du diskutere det med legen.

Unormal stikkende og prikkende følelse eller nummenhet (parestesi), unormal utvikling av

skjelettet, sykdom som påvirker vekst av skjelettet (osteokondrose) og muskelsvakhet.

Andre sjeldne bivirkninger som er sett med NutropinAq omfatter kløe over hele kroppen, utslett, tåkesyn, vektøkning, svimmelhet, diaré, hevelser i ansiktet, utmattethet, smerter, feber, brystforstørrelse (gynekomasti), depresjon og søvnvansker (insomni).

Bivirkninger observert i kliniske studier og som er forbundet med tilstanden du behandles for

Hos barn med veksthormonmangel er svulster i hjernen (sentralnervesystemet) en vanlig bivirkning. Av 236 pasienter som deltok i de kliniske studiene hadde 3 pasienter en svulst i sentralnervesystemet. Av de 3 pasientene med svulst i sentralnervesystemet, fikk 2 av pasientene tilbakevendende såkalt medullablastom og 1 pasient fikk såkalt histiocytom. Se også avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler".

Hos jenter med Turners syndrom er unormal kraftig menstruasjonsblødning en vanlig bivirkning.

Hos barn med kronisk nedsatt nyrefunksjon er bukhinnebetennelse (peritonitt), vevsdød i

knokler og

økt kreatinin i blodet vanlige bivirkninger. De har økt sannsynlighet for å utvikle økt trykk i hjernen (intrakraniell hypertensjon), der risikoen er høyest i starten av behandlingen, selv om barn med

organisk veksthormonmangel og Turners syndrom også har økt forekomst.

Voksne med veksthormonmangel

Unormale sanseopplevelser som prikking, stikking eller nummenhet (parestesi), unormalt høye nivåer av blodsukker, overskudd av fett (lipider) i blodet, søvnløshet, leddsykdom, slitasjegikt (artrose), muskelsvakhet, ryggmerter, brystmerter, brystforstørrelse hos menn (gynekomasti) er vanlige bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale

meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NutropinAq

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sylinderrampullen og esken etter "EXP" og "Utløpsdato". Utløpsdatoen referer til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen.

Etter første gangs bruk oppbevares sylinderrampullen i opp til 28 dager ved 2°C - 8°C.

Sylinderrampullen skal ikke fjernes fra NutropinAq Pen mellom injeksjonene.

Bruk ikke NutropinAq hvis du ser at oppløsningen er grumset.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere

informasjon Sammensetning av NutropinAq

- Virkestoff i NutropinAq er somatropin*.

* Somatropin er et humant veksthormon fremstilt i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA- teknologi.

- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, flytende fenol, polysorbat 20, natriumsitrat, vannfri sitronsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan NutropinAq ser ut og innholdet i pakningen

NutropinAq er injeksjonsvæske, oppløsning (i en sylinderrampulle (10 mg/2 ml), pakningsstørrelser med 1, 3 og 6 stk. Oppløsningen til flerdosebruk er klar og fargeløs.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike

Tilvirker:

IPSEN PHARMA BIOTECH, S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija

Ipsen Pharma
Bauskas 58
Riga LV 1004
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s.
Evropská 136/810
CZ-160 00 Praha 6
Česká republika
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma Lietuvos filialas
Betygalos g. 2
LT-47183 Kaunas
Tel. + 370 37 337854

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi
Képviselet.
Árbóc utca 6.
H- 1133 Budapest
Tel.: + 36 - 1 – 555-59-30

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Str. 3
D-76275 Ettlingen
Tel: + 49 7243 184-80

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
NL-2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 55 41 600

Eesti

ESTOBIIN OÜ
Udeselja 4-4
EE-11913 Tallinn
Tel: +372 51 55 810

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίουσ 63
Άλιμος
GR-17456 Αθήνα
Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España

Ipsen Pharma, SA
Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona/Spain
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
F-92100 Boulogne-Billancourt
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8200

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7
20090 Assago (Mi)
Tel: +39 02 39 22 41

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º, Miraflores
P-1495 - 190 Algés
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România, България

Ipsen Pharma
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59, clădirea HQ
Sector 1, 010626, București,
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Liek s.r.o.
19 Hviezdoslavova
SK-90301 Senec
Tel: + 421 245 646 322

United Kingdom

Ipsen Ltd.
190 Bath Road
Slough, Berkshire
SL1 3XE
Tel: + 44 - (0)1753 - 62 77 00

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) www.ema.europa.eu.

NutropinAq Pen Bruksanvisning for bruk sammen med NutropinAq

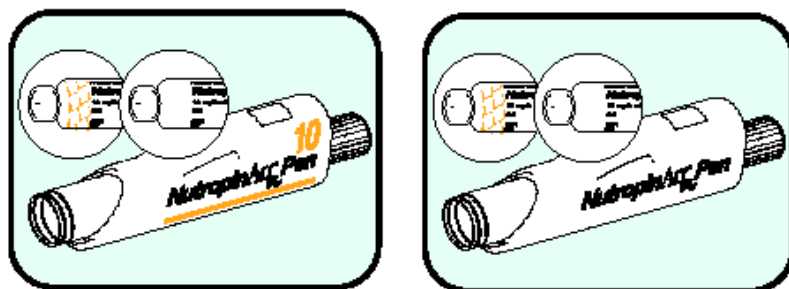
**IKKE INJISER LEGEMIDLET FØR DIN LEGE ELLER SYKEPLEIER HAR GITT DEG
GRUNDIG OPPLÆRING I RIKTIG TEKNIKK.**

Forsiktighetsregler:

Les denne bruksanvisningen nøye før du bruker NutropinAq Pen. Be gjerne din lege eller sykepleier om å demonstrere teknikken for deg.

NutropinAq Pen er beregnet til bruk sammen med NutropinAq sylinderrampulle (kun til injeksjon under huden).

Som vist på figurene under, finnes NutropinAq Pen og sylinderrampuller i to ulike utgaver (klar eller merket med gult). De to ulike pennene virker på samme måte, og innholdet i de to ulike sylinderrampullene er det samme. De to utgavene av NutropinAq sylinderrampuller og penner kan brukes om hverandre.



Bruk kun kanyler som er anbefalt av din lege eller sykepleier.

Skalaen på dosevinduet på sylinderrampullen skal ikke brukes som et mål på doseringen. Det skal kun brukes til å anslå gjenværende mengde i sylinderrampullen. Bruk bare det digitale dosevinduet (LCD) når du forbereder en injeksjon med NutropinAq. Ikke bruk klikkene du hører, de er bare en bekreftelse på at den sorte doseknappen er flyttet.

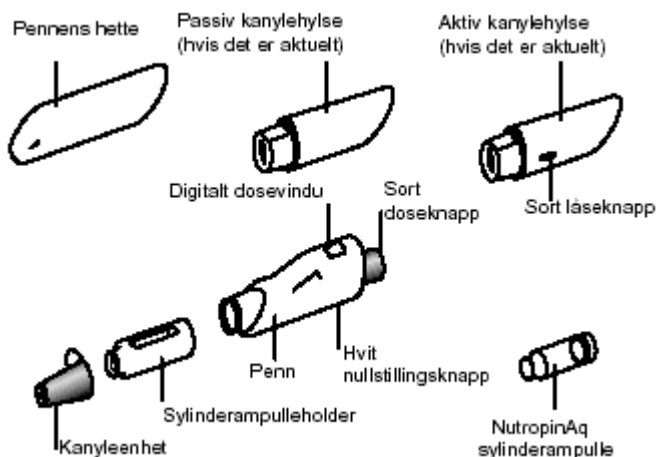
Oppbevar alltid pennen og sylinderrampullen på et rent og sikkert sted i kjøleskapet ved 2 - 8°C. Oppbevares utilgjengelig og ute av syne for barn. Beskytt mot sterkt lys. Bruk en kjølebagg for å oppbevare NutropinAq Pen når du er ute og reiser. NutropinAq er laget slik at den tåler å oppbevares en passende tid (inntil 1 time) utenfor kjøleskapet per dag. Unngå områder med ekstrem varme. Sjekk utløpsdatoen på sylinderrampullen før bruk.

For å unngå spredning av infeksjon bør disse forholdsreglene følges:

- Vask hendene grundig med såpe og vann før du bruker pennen.
- Rengjør sylinderrampullens gummiforsegling med en alkoholserviett eller en bomullsdott fuktet med alkohol.
- Unngå alltid å berøre sylinderrampullens gummiforsegling.
- Dersom du ved et uhell skulle berøre forseglingen på sylinderrampullen, rengjør så igjen med en alkoholserviett.
- Kanylen må kun brukes av én person.
- Kanylen er kun til engangsbruk.

NutropinAq Pen bestanddeler:

Nedenfor er det en figur som viser hvilke bestanddeler som er nødvendig for å sette en injeksjon. Sett disse sammen før bruk.



NutropinAq sylinderrampulle og Pen leveres separat

Avsnitt I: Forberedelse og injeksjon

Følg instruksjonene i dette avsnittet dersom du bruker pennen for første gang eller du skal bytte ut en tom sylinderrampulle.

Inspiser alle nye sylinderrampuller før bruk. Noen ganger etter oppbevaring i kjøleskapet kan du se små fargeløse partikler i NutropinAq-oppløsningen. Dette er ikke uvanlig for oppløsninger som inneholder protein, slik som NutropinAq, og det betyr ikke at virkningen av preparatet vil være påvirket. La sylinderrampullen få romtemperatur og vend den forsiktig. Ikke rist. Dersom oppløsningen er grumset, uklar eller inneholder tørrstoff, skal sylinderrampullen ikke brukes. Lever tilbake sylinderrampullen til apoteket eller legen din.

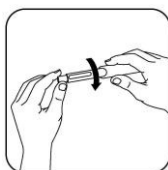


- 1.** Fjern den grønne hetten på pennen og skru ut sylinderrampulleholderen fra pennen. Fjern den tomme sylinderrampullen hvis nødvendig, og kast den på forsvarlig måte.

- 2.** Trykk ned den hvite nullstillingsknappen.



- 3.** Vri den sorte doseknappen mot klokken tilbake til startposisjonen til den stopper. (*Se illustrasjon.*) Vri deretter doseknappen med klokken til du hører det første klikket (cirka ¼ vridning). Dette sikrer at stempelet er tilbake i utgangsposisjon. Dersom dette ikke er gjort når doseknappen trykkes inn første gang, kan NutropinAq gå til spille eller sylinderrampullen kan knuse.



- 4.** Sett sylinderrampullen inn i sylinderrampulleholderen og skru deretter sylinderrampulleholderen fast til pennen. (*Vær forsiktig og ikke berør gummiforseglingen.*)

- 5.** Fjern papirforseglingen fra en ny kanyleenhet og skru den på plass i sylinderrampulleholderen.

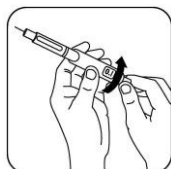
- 6.** Fjern begge beskyttelseshettene varsomt fra kanylen ved å dra forsiktig. Ikke kast den største hetten da den skal brukes senere for å fjerne og kaste kanylen forsvarlig.



- 7.** Hold pennen med kanylen pekende oppover og bank forsiktig på sylinderrampulleholderen for å få eventuelle luftbobler til toppen. Mens du fremdeles

holder pennen loddrett skal du trykke på den sorte doseknappen til den klikker i posisjon. Du vil da se en dråpe av oppløsningen komme til syne.

Vær tålmodig. Dersom medisin ikke kommer til syne i løpet av få sekunder, må du kanskje trykke på nullstillingsknappen en gang til.



8. Dersom ingen dråpe medisin kommer til syne, trykk på den hvite nullstillingsknappen ennå en gang. Vri deretter den sorte doseknappen med klokken (*se illustrasjon*) med ett klikk (0,1 mg). Dersom du uheldigvis vrir for langt, vri tilbake ett klikk (0,1 mg).

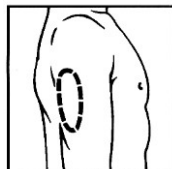
9. Mens du fremdeles holder pennen loddrett, trykk på den sorte doseknappen igjen og se på kanylespissen om en dråpe medisin kommer til syne. Gjenta punkt 8 og 9 til en dråpe medisin kommer til syne.

10. Trykk på den hvite nullstillingsknappen.

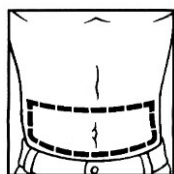


11. Still inn ønsket dose ved å skru på den sorte doseknappen. Hvis du ikke kan stille inn full dose, så kan du enten ta en ny sylinderrampulle (se avsnitt I) eller du kan injisere en delvis dose. Deretter, når du setter inn en ny sylinderrampulle (se beskrivelse avsnitt I), kan du administrere resten av dosen. Din lege eller sykepleier vil gi deg veiledning i prosedyren for administrering av siste dosen i sylinderrampullen.

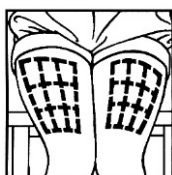
Rengjør injeksjonsstedet med en antiseptisk serviett. Injeksjonssted kan være overarm, mage og lår. Bytt injeksjonssted fra gang til gang for å unngå ubehag. Selv om du foretrekker et spesielt injeksjonssted, bør du skifte injeksjonssted med jevne mellomrom.



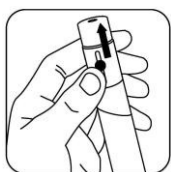
Overarm



Mage



Lår



12. Dersom du bruker en passiv kanylehylse (eller ingen hylse) gå til punkt 13. Hvis du bruker en aktiv kanylehylse, fest hylsen på pennen og trykk på de 2 sorte lukkeknappene på kanylehylsen mot toppen.

13. Sett pennespissen på injeksjonsstedet som er gjort klar og press kanylen inn i huden ved å trykke pennen nedover til hylsen er helt sammenpresset. Din lege eller sykepleier vil lære deg å sette en injeksjon. Du er nå klar til å administrere dosen. Trykk ned den sorte doseknappen. Vent i 5 sekunder etter at knappen er trykket, fjern deretter pennen fra huden. En dråpe blod kan komme

til syne. Sett et plaster på injeksjonsstedet hvis du ønsker.

14. Dra kanylehylsen av pennen (hvis du har brukt en) og plasser den store kanylebeskyttelseshetten på et flatt underlag. Putt kanylen inn i beskyttelseshetten (som for å plukke den opp) og trykk hetten godt på plass over kanylen. Vri kanylen av og kast den forsvarlig. Din lege eller sykepleier vil gi deg veiledning om hvordan utstyr som har vært brukt til injeksjon skal kasseres. Avfallsbeholderen skal alltid oppbevares utilgjengelig for barn.

15. Sett pennens hette på plass og legg den tilbake i esken med den sorte doseknappen trykket inn. Oppbevar alltid pennen i kjøleskap. Ikke fjern sylinderrampullen fra pennen mellom injeksjonene. **MÅ IKKE FRYSES.**

For påfølgende injeksjoner med NutropinAq Pen, sett på en ny kanyle, trykk på den hvite nullstillingsknappen og still inn din dose.

Avsnitt II: Oppbevaring og vedlikehold

Følg disse rådene for å sikre riktig vedlikehold av NutropinAq Pen:

- Oppbevar alltid NutropinAq Pen og sylinderrampullen i kjøleskap og beskyttet fra lys når de ikke er i bruk.
- Du kan ta pennen og sylinderrampullen ut av kjøleskapet inntil 45 minutter før bruk.
- NutropinAq Pen og sylinderrampullen skal ikke fryses. Kontakt din lege eller sykepleier for å få erstattet penn eller sylinderrampulle hvis de ikke virker.
- Unngå ekstreme temperaturer. Oppløsningen i sylinderrampullen er stabil i opptil 28 dager oppbevart ved 2 - 8 °C.
- Dersom du trenger å rengjøre pennen, ikke hold pennen under vann. Bruk en fuktig klut til å tørke av med. Alkohol skal ikke benyttes til rengjøring.
- Når du setter i en ny sylinderrampulle kan det være nødvendig å gjenta avsnitt I, punkt 8 og 9 opp til 6 ganger (0,6 mg) for å fjerne luftbobler. Det kan fremdeles være igjen små bobler uten at dette påvirker dosen.
- Pennen skal inneholde den NutropinAq sylinderrampullen som er i bruk. Sylinderrampullen skal ikke fjernes fra pennen mellom injeksjonene.
- NutropinAq sylinderrampulle kan brukes i opptil 28 dager.
- NutropinAq Pen skal ikke oppbevares med kanylen påsatt.

Avsnitt III: Kanyler til NutropinAq Pen

Din lege eller sykepleier vil anbefale en kanyle som er passende for deg. Bruk alltid de kanylene som er anbefalt.

Kanyler fra andre land passer kanskje ikke i NutropinAq Pen. Dersom du reiser utenfor EØS, må du sørge for å ha med deg tilstrekkelig antall kanyler.

Avsnitt IV: Vanlig stilte spørsmål

Spm.: Må jeg skifte kanyle hver gang jeg skal bruke NutropinAq Pen?

Svar: Ja. En ny kanyle skal brukes ved hver injeksjon. Kanylen er kun steril ved første gangs bruk.

Spm.: Hvor skal jeg oppbevare min NutropinAq Pen?

Svar: NutropinAq Pen skal oppbevares i esken i kjøleskap når den inneholder en sylinderrampulle. Oppbevar pennen i en kjølebag når du er ute og reiser. **MÅ IKKE FRYSES.**

Spm.: Hvorfor må jeg oppbevare mine medisiner i kjøleskap?

Svar: For å opprettholde styrken av NutropinAq.

Spm.: Kan jeg oppbevare NutropinAq Pen i fryseren?

Svar: Nei. Frysing vil ødelegge pennen og legemidlet.

Spm.: Hvor lenge kan jeg oppbevare NutropinAq Pen og sylinderrampullen utenfor kjøleskapet? Svar: Vi anbefaler ikke lengre enn 1 time. Din lege eller sykepleier vil gi deg veiledning for oppbevaring av pennen.

Spm.: Hva er maksimumsdosen NutropinAq Pen kan gi i én injeksjon?

Svar: Ved bruk av NutropinAq Pen kan det gis en dose på minst 0,1 mg og maks. 4,0 mg (40 klikk). Dersom man forsøker å dosere mer enn 4 mg på en gang, vil legemidlet enten bli tvunget ut av nålen og gå til spille, eller sylinderrampullen vil bli utsatt for økt trykk og kan gå i stykker.

Spm.: Er det mulig å vri tilbake den sorte doseknappen hvis jeg vrir for langt?

Svar: Ja. Du kan vri den sorte doseknappen til korrekt dose vises i dosevinduet.

Spm.: Hva skal jeg gjøre dersom det ikke er nok oppløsning igjen i sylinderrampullen til min neste dose?

Svar: Din lege eller sykepleier vil gi deg veiledning i hva du skal gjøre med den siste dosen i sylinderrampullen.

Spm.: Hvorfor må jeg skru den sorte doseknappen tilbake hver gang jeg bytter sylinderrampulle?

Svar: For å sikre at stempelet er tilbake i startposisjonen. Dersom dette ikke gjøres vil væske komme ut av kanylen når en ny sylinderrampulle settes inn i pennen.

Spm.: Kan jeg bruke min NutropinAq Pen uten kanylehylse?

Svar: Ja. NutropinAq Pen virker uten hylse. Hylsen er kun et hjelpemiddel ved injisering.

Spm.: Hva skal jeg gjøre hvis NutropinAq Pen faller ned?

Svar: Hvis NutropinAq Pen faller ned, sjekk for å se om sylinderrampullen er skadet. Du bør også sjekke at den sorte doseknappen beveger seg opp og ned på en forsvarlig måte og at det digitale dosevinduet (LCD) fungerer. Dersom din sylinderrampulle eller penn er ødelagt, spør din lege eller sykepleier om å få den/dem erstattet.

Spm.: Hvor lenge kan jeg bruke min NutropinAq Pen?

Svar: NutropinAq Pen er laget for å vare i 24 måneder fra første gangs bruk.

Spm.: Hva betyr "bt" blinkende i det digitale dosevinduet (LCD)?

Svar: Batteriet i NutropinAq Pen begynner å bli svakt. Ta kontakt med lege eller sykepleier for å få en ny penn. Batteriene varer vanligvis i 24 måneder og har en levetid på 4 uker fra "bt" begynner å blinke.

Spm.: Hvordan bytter jeg ut min NutropinAq Pen?

Svar: Kontakt din lege eller sykepleier dersom du trenger å bytte ut noen deler eller du trenger en ny penn.

Dersom du ønsker ytterligere informasjon, vær vennlig å kontakte den lokale representanten. Den lokale representanten og produsenten av NutropinAq Pen er den samme som produsenten av legemidlet omtalt på neste side. Vennligst se i avsnitt 6 på neste side for flere detaljer.

CE 0459

Tilvirker: IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent