BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml indeholder 5 mg somatropin*.
En cylinderampul indeholder 10 mg (30 IE) somatropin.
* Somatropin er et humant væksthormon produceret i *Escherichia coli*-celler ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pædiatrisk population

- Langtidsbehandling af børn med vækstforstyrrelser som følge af utilstrækkelig sekretion af endogent væksthormon.

- Langtidsbehandling af piger fra 2 år med vækstforstyrrelser, som skyldes Turners syndrom.

- Behandling af præpubertale børn med vækstforstyrrelser i forbindelse med kronisk nyreinsufficiens indtil gennemførelse af nyretransplantation.

Voksen population

- Substitution af endogent væksthormon hos voksne med væksthormonmangel opstået i barndommen eller med debut i voksenalderen. Før behandling bør væksthormonmangel diagnosticeres korrekt.
  Hos voksne med væksthormonmangel skal diagnosen stilles på grundlag af ætiologien:
  Ved debut i voksenalderen: Patientens væksthormonmangel skal skyldes en hypotalamisk eller hypofysær lidelse, og der skal være diagnosticeret mindst en yderligere hormonmangel (undtagen for prolactin). Test for væksthormonmangel bør først udføres, når hensigtsmæssig substitutionsterapi for andre hormonmangler er indledt.
  Ved debut i barndommen: Voksne patienter med væksthormonmangel fra barndommen bør testes igen for at bekræfte deres væksthormonmangel, inden substitutionsterapi med NutropinAq påbegyndes.

4.2 Dosering og administration

Diagnosticering og behandling med somatropin skal påbegyndes og monitoreres af læger, som er behørigt kvalificerede og erfarne i diagnosticering og behandling af patienter med den anvendte terapeutiske indikation.

Dosering

Doserings- og behandlingsplan for NutropinAq bør laves individuelt for hver patient.

Pædiatrisk population

Vækstforstyrrelser hos børn som følge af utilstrækkelig sekretion af væksthormon
0,025 - 0,035 mg/kg kropsvægt som daglig subkutan injektion.
Somatropin-behandlingen skal fortsættes hos børn og unge, indtil epifyseskiverne er lukket.

Vækstforstyrrelser i forbindelse med Turners syndrom
Op til 0,05 mg/kg kropsvægt som daglig subkutan injektion.
Somatropin-behandlingen skal fortsættes hos børn og unge, indtil epifyseskiverne er lukket.

Vækstforstyrrelser i forbindelse med kronisk nyreinsufficiens
Op til 0,05 mg/kg kropsvægt som daglig subkutan injektion.
Somatropin-behandlingen skal fortsættes hos børn og unge, indtil epifyseskiverne er lukket eller frem til tidspunktet for nyretransplantation.

Voksen population

Vækshormonmangel hos voksne
I starten af somatropinbehandlingen anbefales lave startdoser på 0,15 - 0,3 mg som daglig subkutan injektion. Dosen bør justeres trinvist og reguleres ved hjælp af serumkoncentrationen af insulinlignende vækstfaktor-I (IGF-I). Den anbefalede slutdosis overstiger sjældent mere end 1,0 mg/dag. Generelt bør der gives den lavest effektive dosis. Hos ældre eller overvægtige patienter kan lavere doser være nødvendig.

Kvinder kan have behov for højere doser end mænd, mens mænd udviser en stigende IGF-I-følsomhed over tid. Det betyder, at der er risiko for, at kvinder, især kvinder i oral østrogenbehandling, underbehandles, mens mænd overbehandles.

Administration

NutropinAq injektionsvæske bør gives subkutant hver dag. Injektionsstedet bør skifte.

Forholdsregel, der skal tages, inden håndtering eller administration af produktet

NutropinAq leveres som injektionsvæske med flere doser. Hvis injektionsvæsken er uklar efter udtagning fra køleskab, må indholdet ikke injiceres. Sving ampullen forsigtigt. Ryst ikke ampullen kraftigt, da det kan denaturere proteinet. NutropinAq er kun beregnet til brug sammen med NutropinAq Pen.

For instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Somatropin må ikke anvendes til vækstbehandling hos patienter med lukkede epifyseskiver.

Somatropin må ikke anvendes, hvis der er nogen form for tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive, og anti-tumorbehandlingen skal være afsluttet, før behandling med væksthormon påbegyndes. Behandlingen skal afbrydes, hvis der opstår tegn på tumorvækst.

Væksthormon må ikke ordineres til patienter med akut kritisk sygdom som følge af komplikationer efter åben hjerte- eller abdominalkirurgi, multiple accidentielle traumer eller akut respirationssvigt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den maksimale anbefalede daglige dosis bør ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Neoplasmer
Hos patienter med tidligere malign sygdom skal man være særligt opmærksom på tegn og symptomer

på recidiv.

Patienter med præeksisterende tumorer eller væksthormonmangel sekundært til en intrakraniel læsion bør rutinemæssigt undersøges for progression eller recidiv af den underliggende sygdomsproces. Hos børn, der har overlevet en kræftsygdom, er der rapporteret om øget risiko for en sekundær neoplasme hos patienter behandlet med somatropin efter deres første neoplasma. Intrakranielle tumorer, specielt meningiomer, var de hyppigst forekommende sekundære neoplasmer hos patienter, der havde fået strålebehandling mod hovedet ved deres første neoplasme.

Prader-Willis syndrom
NutropinAq er ikke indiceret til langtidsbehandling af børn med vækstforstyrrelser på grund af genetisk dokumenteret Prader-Willis syndrom med mindre de også har en diagnosticeret væksthormonmangel. Der er rapporteret om søvnapnø og pludselig dødsfald efter påbegyndt væksthormonbehandling til pædiatriske patienter med Prader-Willis syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, kendt øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, eller uidentificeret luftvejsinfektion.

Akut kritisk sygdom
Væksthormons virkning er blevet undersøgt i to placebokontrollerede kliniske studier med 522 voksne patienter med akut kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjerte- eller abdominal-kirurgi, multiple accidentielle traumer eller akut respirations svigt. Dødeligheden hos patienter, der blev behandlet med væksthormon (doser på 5,3-8 mg/dag), var højere end hos patienter, der fik placebo (41,9 % *versus* 19,3 %).

Sikkerheden for patienter på intensivafdelinger, der fortsætter med substitutionsbehandling med somatropin for godkendte indikationer, til trods for akut kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjerte- eller abdominalkirurgi, multiple accidentielle traumer eller akut respirationssvigt, er ikke blevet påvist. Af denne årsag bør fordele og risiko afvejes inden behandlingen fortsættes.

Kronisk nyreinsufficiens
Patienter med væksthormonforstyrrelser sekundært til kronisk nyreinsufficiens bør undersøges med jævne mellemrum for tegn på fremskridende renal osteodystrofi. Løsning af caput femoralis epifyser og aseptisk nekrose af caput femoralis kan ses hos børn med fremskreden renal osterdystrofi og med væksthormonmangel. Det er uvist om disse problemer er påvirket af væksthormonbehandling.

Epifysiolysis captis femoris
Hos patienter med endokrine sygdomme, herunder væksthormonmangel, forekommer epifysiolyse i hoften oftere end i den generelle population. En patient behandlet med somatropin, som udvikler halten eller klager over hofte- eller knæsmerter, skal undersøges af en læge.

Skoliose
Skoliose kan progrediere hos ethvert barn med hurtig vækst. Under behandlingen skal der derfor moniteres for tegn på skoliose. Det er imidlertid ikke påvist, at væksthormonbehandling øger hyppigheden eller sværhedsgraden af skoliose.

Glykæmisk kontrol
Da somatropin kan nedsætte følsomheden over for insulin, bør patienterne observeres med henblik på glucoseintolerans. Hos patienter med diabetes mellitus kan det være nødvendigt at justere insulindosis efter start på behandlingen med NutropinAq. Patienter med diabetes eller glucoseintolerans bør observeres nøje under somatropinbehandlingen. Behandling med somatropin er ikke indiceret til diabetespatienter med aktiv proliferativ eller alvorlig ikke-proliferativ retinopati.

Intrakraniel hypertension
Intrakraniel hypertension med papilødem, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme og/eller opkastning er observeret hos et lille antal patienter behandlet med somatropin. Symptomerne forekommer normalt inden for de første otte uger efter start af NutropinAq behandling. I alle observerede tilfælde er symptomer på intrakraniel hypertension forsvundet efter reduktion af somatropin-dosis eller afbrydelse af behandlingen. Funduskopisk undersøgelse anbefales i begyndelsen af behandlingen og derefter regelmæssigt under behandlingens forløb.

Hypotyroidisme

Hypotyroidisme kan udvikles under behandling med somatropin, og ubehandlet hypotyroidisme kan forhindre en optimal virkning af NutropinAq. Derfor bør patienternes thyreoideafunktion undersøges regelmæssigt, og behandling med thyreoideahormoner påbegyndes hvis indiceret. Patienter med alvorlig hypotyroidisme må behandles på tilsvarende måde før påbegyndelse af NutropinAq behandling.

Nyretransplantation

Da der ikke findes tilstrækkelige studier vedrørende somatropinbehandling efter nyretransplantation, bør behandlingen med NutropinAq afsluttes efter operation.

Brug af glukokortikoider

Samtidig behandling med glukokortikoider kan nedsætte den vækstfremmende virkning af NutropinAq. Hos patienter med ACTH-mangel bør substitutionsterapi med glukokortikoider omhyggeligt tilpasses for at undgå en hæmmende virkning på væksten. Anvendelse af NutropinAq hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, der behandles med glukokortikoider, er ikke blevet undersøgt.

Leukæmi

Der er indberetninger af leukæmi hos et lille antal patienter med væksthormonmangel i behandling med væksthormon. En årsagssammenhæng med somatropinbehandling er ikke fastslået.

Pancreatitis

Selvom det er sjældent, skal pancreatitis overvejes hos somatropinbehandlede patienter, som får abdominalsmerter, især hos børn.

Anvendelse med oral østrogenbehandling

Hvis en kvinde, som tager NutropinAq, begynder på oral østrogenbehandling, kan det være nødvendigt at øge dosis af NutropinAq for at opretholde IGF-I-serumniveauet inden for det normale alderssvarende interval. Omvendt kan det være nødvendigt at reducere dosis af NutropinAq, hvis en kvinde, som tager NutropinAq, stopper med oral østrogenbehandling, for at undgå for meget væksthormon og/eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ampul, dvs. den er i det væsentlige ”natriumfri”.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Et begrænset antal offentliggjorte data viser, at behandling med væksthormon øger cytokrom P450 medieret antipyrin-clearance hos mennesker. Hvis somatropin anvendes i kombination med lægemidler, der metaboliseres ved hjælp af CYP450-leverenzymer, som f.eks. kortikosteroider, kønshormoner, antiepileptika og ciclosporin, bør patienten monitoreres.

Hos patienter behandlet med somatropin kan tidligere ikke-diagnosticeret central (sekundær) hypoadrenalisme blive demaskeret og kræve substitionsbehandling med glukokortikoid. Derudover kan patienter, som er i substitutionsbehandling med glukokortikoid for tidligere diagnosticeret hypoadrenalisme, have behov for højere vedligeholdelses- eller stressdosis, efter behandlingen med somatropin er påbegyndt (se pkt. 4.4).

Hos patienter med diabetes mellitus, der har behov for behandling, kan det være nødvendigt at justere dosis af insulin og/eller orale antidiabetika, når behandling med somatropin indledes (se pkt. 4.4).

Hos kvinder i oral østrogensubstitutionsbehandling kan en højere dosis væksthormon være nødvendig for at opnå behandlingsmålet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af somatropin til gravide kvinder. Derfor kendes risikoen for mennesker ikke.
Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).
Somatropin bør ikke anvendes under graviditet, og behandlingen bør afbrydes i tilfælde af graviditet.
Under graviditet vil maternel somatropin i stor udstrækning blive erstattet af placenta-væksthormon.

Amning
Det er ukendt, om somatropin/metabolitter udskilles i human mælk. Der findes ingen data fra dyrestudier.
Der bør udvises forsigtighed ved amning under behandling med NutropinAq.

Fertilitet
Effekten af NutropinAq er ikke blevet vurderet i konventionelle fertilitetsstudier hos dyr (se pkt. 5.3) eller i kliniske studier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somatropin har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger rapporteret både hos voksne og børn i behandling med Nutropin, NutropinAq, Nutropin Depot eller Protropin (somatrem) er anført i nedenstående tabel. Bivirkningerne er baseret på erfaringer fra kliniske studier for alle godkendte indikationer (642 patienter) og fra post-marketing-erfaring, der omfattede et undersøgelsesprogram (National Cooperative Growth Study (NCGS) med 35.344 patienter). Ca. 2,5 % af patienterne fra NCGS-undersøgelsen fik medicinrelaterede bivirkninger.

De hyppigst indberettede bivirkninger fra de pivotale og understøttende kliniske studier var hypotyroidisme, nedsat glucosetolerance, hovedpine, hypertoni, artralgi, myalgi, perifere ødemer, ødemer, asteni, reaktioner på injektionsstedet og forekomst af lægemiddelspecifikke antistoffer.

De alvorligste bivirkninger fra de pivotale og understøttende kliniske studier var neoplasme og intrakraniel hypertension.

Neoplasmer (maligne og benigne) blev indberettet i både de pivotale og understøttende kliniske studier og i overvågningen efter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4). Størstedelen af de indberettede neoplasmer var recidiv af tidligere neoplasmer og sekundære neoplasmer.

Intrakraniel hypertension blev rapporteret efter markedsføring. Det er typisk forbundet med papilødem, synsændringer, hovedpine, kvalme og/eller opkastning, og symptomerne forekommer sædvanligvis inden for otter uger efter indledning af NutropinAq.

NutropinAq reducerer insulinfølsomheden; nedsat glucosetolerance blev rapporteret i både de pivotale og understøttende kliniske studier og efter markedsføring. Tilfælde af diabetes mellitus og hyperglykæmi blev indberettet efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet såsom blødning, atrofi, urticaria og pruritus blev rapporteret i de pivotale og understøttende kliniske studier og/eller efter markedsføring. Disse bivirkninger kan undgås ved korrekt injektionsteknik og skift mellem injektionssteder.

En lille procentdel af patienterne kan udvikle antistoffer mod proteinet somatropin. Disse væksthormon-antistoffer havde en bindingsevne, der var lavere end 2 mg/l hos patienter behandlet

med NutropinAq, hvilket ikke har været associeret med negativ påvirkning af vækshastigheden.

Bivirkninger i tabelform

Tabel 1 indeholder meget almindelige (≥ 1/10), almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjældne (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) bivirkninger, der forekom i kliniske studier og efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Der er identificeret andre bivirkninger under brug efter godkendelse af NutropinAq. Da disse bivirkninger er indberettet på frivillig basis af en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at estimere en pålidelig hyppighed.

Systemorganklasse	**Bivirkninger observeret i pivotale og understøttende kliniske forsøg (med 642 patienter)**	**Bivirkninger observeret efter markedsføring**
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig: Malignt neoplasme, benignt neoplasme	Sjælden: Recidiv af malignt neoplasme, melanocytisk naevus
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: Anæmi	
Det endokrine system	Almindelig: Hypotyroidisme	Sjælden: Hypotyroidisme
Metabolisme og ernæring	Almindelig: Nedsat glucosetolerance Ikke almindelig: Hypoglykæmi, hyperfosfatæmi	Sjælden: Diabetes mellitus, hyperglykæmi, hypoglykæmi, nedsat glucosetolerance
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig: Personlighedsforstyrrelser	Sjælden: Unormal opførsel, depression, søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig: Hovedpine, hypertoni Ikke almindelig: Karpaltunnelsyndrom, døsighed, nystagmus	Ikke almindelig: Hovedpine Sjælden: Benign intrakraniel hypertension, forhøjet intrakranielt tryk, migræne, karpaltunnelsyndrom, paræstesi, svimmelhed
Øjne	Ikke almindelig: Papilødem, diplopi	Sjælden: Papilødem, sløret syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig: Vertigo	
Hjerte	Ikke almindelig: Takykardi	
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig: Hypertension	Sjælden: Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum		Sjælden: Hypertrofiske tonsiller Ikke almindelig: Adenoid hypertrofi
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig: Abdominalsmerter, opkastning, kvalme, flatulens	Sjælden: Abdominalsmerter, diaré, kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig: Eksfoliativ dermatitis, hudatrofi, hudhypertrofi, hirsutisme, lipodystrofi, urticaria	Sjælden: Generaliseret pruritus, urticaria, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig hos voksne, almindelig hos børn: Artralgi, myalgi Ikke almindelig: Muskelatrofi, knoglesmerter	Ikke almindelig: Løsning af caput femoralis epifyser, forværring af skoliose, artralgi Sjælden: Unormal knogleudvikling, osteokondrose, muskelsvaghed, smerte i ekstremiteterne
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig: Urininkontinens, pollakisuri, polyuri, urinabnormitet	
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig: Uterinblødning, genitalt udflåd	Ikke almindelig: Gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig hos voksne, almindelig hos børn: Perifere ødemer, ødemer Almindelig: Asteni, reaktion på injektionsstedet Ikke almindelig: Hæmoragi på injektionsstedet, atrofi på injektionsstedet, fortykkelse på injektionsstedet, hypertrofi	Ikke almindelig: Perifere ødemer, ødemer, reaktion på injektionsstedet (irritation, smerte) Sjælden: Asteni, ansigtsødem, træthed, irritabilitet, smerte, pyreksi, reaktion på injektionsstedet (hæmoragi, hæmatom, atrofi, urticaria, pruritus, hævelse, erytem)
Undersøgelser	Almindelig: Lægemiddelspecifikke antistoffer	Sjælden: Forhøjet blodglucose, vægtstigning

Beskrivelse af udvalgte bivirkniner

Neoplasmer
Der er risiko for neoplasi som følge af behandling med væksthormon. Den underliggende risiko varierer efter den underliggende årsag til væksthormonmanglen (f.eks. sekundært til en intrakraniel læsion), associerede co-morbiditeter og iværksat behandling. Behandling med NutropinAq må ikke indledes, hvis der er tegn på tumoraktivitet. Patienter med allerede eksisterende tumorer eller væksthormonmangel sekundært til en intrakraniel læsion skal undersøges regelmæssigt for udvikling eller recidiv af den underliggende sygdomsproces. Behandlingen skal afbrydes, hvis der er tegn på tumorvækst.

Intrakraniel hypertension
I alle rapporterede tilfælde er associerede tegn og symptomer på intrakraniel hypertension forsvundet efter reduktion af NutropinAq-dosis eller afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Det anbefales at udføre en fundoskopisk undersøgelse ved behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen.

Hypotyroidisme
Hypotyroidisme kan udvikles under behandling med NutropinAq, og ubehandlet hypotyroidisme kan forhindre et optimalt respons på NutropinAq. Patienternes skjoldbruskkirtelfunktion bør undersøges regelmæssigt og bør om nødvendigt behandles med thyroideahormon. Patienter med allerede eksisterende hypotyroidisme skal behandles inden start med NutropinAq.

Glykæmisk kontrol
Da NutropinAq kan reducere insulinfølsomheden, skal patienterne overvåges for tegn på glucoseintolerance. For patienter med diabetes mellitus kan det være nødvendigt at justere insulindosis efter indledning af NutropinAq. Patienter med diabetes eller glucoseintolerance skal overvåges nøje under behandling med somatropin.

Reaktioner på injektionsstedet
Reaktioner på injektionsstedet kan undgås ved at anvende korrekt injektionsteknik og skifte mellem injektionssteder.

Løsning af caput femoralis epifyser
Patienter med endokrine sygdomme er mere disponerede for at opleve løsning af caput femoris epifyserne.

Indikationsspecifikke bivirkninger fra kliniske studier

Pædiatrisk population

Børn med vækstmangel pga. utilstrækkelig væksthormon sekretion (n=236)
Almindelig: neoplasme i centralnervesystemet (2 patienter fik recidiv af medulloblastom, 1 patient fik et histiocytom). Se også pkt. 4.4.

Piger med vækstmangel i forbindelse med Turners syndrom (n=108)
Almindelig: menoragi.

Børn med vækstmangel i forbindelse med kronisk renal insufficiens (n=171)
Almindelig: nyreinsufficiens, peritonitis, osteonekrose, serumcreatinin øget. Børn med kronisk nyreinsufficiens, der behandles med NutropinAq, har større risiko for at udvikle intrakraniel hypertension, selvom børn med organisk væksthormonmangel og Turners syndrom også har en øget forekomst. Den største risiko forekommer i begyndelsen af behandlingen.

Voksen population

Voksne med væksthormonmangel (n=127)

Meget almindelig: paræstesi
Almindelig: hyperglykæmi, hyperlipidæmi, søvnløshed, synoviallidelse, arthrose, muskelsvaghed, rygsmerter, brystsmerter, gynækomasti.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Akut overdosering kan resultere i hyperglykæmi. Langtidsoverdosering kan medføre symptomer på gigantisme og/eller akromegali svarende til de kendte virkninger af overproduktion af væksthormon.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk og understøttende. Der findes ingen antidot for overdosering med somatropin. Det anbefales at overvåge thyroideafunktionen efter en overdosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger. Somatropin og analoger, ATC-kode: H01 AC 01

Virkningsmekanisme

Somatropin stimulerer vækshastigheden og øger voksenhøjden hos børn med mangel på endogent væksthormon og hos børn med vækstforstyrrelser, som skyldes Turners syndrom eller kronisk nyreinsufficiens (CRI). Behandling af voksne med væksthormonmangel med somatropin medfører reduceret fedtmasse, forøgelse af den magre kropsmasse og forøgelse af mineral tætheden i rygsøjlen. Metaboliske forandringer hos disse patienter inkluderer normalisering af serum-IGF-I.

Farmakodynamisk virkning

Prækliniske og kliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier har vist, at somatropin terapeutisk svarer til det menneskelige væksthormon fra hypofysen.

Reaktioner, der er set i forbindelse med humant væksthormon, omfatter:

Vævsvækst
1. Knoglevækst: Væksthormonet og dets mediator IGF-I stimulerer knoglevæksten hos børn med væksthormonmangel gennem effekt på de lange rørknoglers epifyser. Dette resulterer i en målbar øgning af kropshøjden, indtil epifyseskiverne lukkes i slutningen af puberteten.
2. Cellevækst: Behandling med somatropin medfører en forøgelse af både antallet og størrelsen af skeletmuskelcellerne.
3. Organvækst: Væksthormonet øger de indre organers størrelse, inklusive nyrer, og forøger mængden af røde blodceller.

Proteinstofskifte
Lineær vækst fremmes delvist gennem en væskthormon stimuleret proteinsyntese. Dette afspejles i kvælstofretention, der ses ved nedsat udskillelse af kvælstof i urinen og urinstof i blodet under væksthormon behandlingen.

Kulhydratstofskifte
Patienter med utilstrækkelig væksthormonsekretion lider af og til af fastehypoglykæmi, der bedres ved hjælp af behandling med somatropin. Væksthormon kan nedsætte følsomheden over for insulin og påvirke negativt glucosetoleransen.

Mineralstofskifte
Somatropin medfører retention af natrium, kalium og fosfor. Efter behandlingen med NutropinAq forøges serumkoncentrationen af uorganisk fosfor hos patienter med væksthormonmangel som følge af metabolsk aktivitet i forbindelse med knoglevækst og en øget tubulær reabsorption i nyrerne. Serumcalcium ændres ikke signifikant på grund af somatropin. Voksne med væksthormonmangel har en lav knogle-mineraltæthed, og hos patienter, der debuterer i barndommen har det vist sig, at NutropinAq kan øge knoglemineraltætheden i rygsøjlen alt efter dosering.

Bindevævstofskifte
Somatropin stimulerer både syntesen af chondroitinsulfat og collagen samt udskillelsen af hydroxyprolin i urinen.

Kropssammensætning
Voksne patienter med væksthormonmangel, der behandles med somatropin med en daglig gennemsnitsdosering på 0,014 mg/kg, opnår en reduceret fedtmasse og en øgning af den magre kropsmasse. Når disse forandringer kombineres med forøgelse af den samlede kropsvæske og knoglemasse, er den samlede virkning af somatropinbehandlingen en forbedring af kroppens sammensætning - en effekt, der opretholdes ved fortsat behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Vækstforstyrrelse hos børn

Der er udført to pivotale, åbne, ukontrollerede, multicenterstudier; det ene udelukkende med tidligere ubehandlede patienter (n=67), og det andet med tidligere ubehandlede patienter (n=63) og med børn, der tidligere har været behandlet med somatropin (n=9). Dosis i begge studier var 0,043 mg/kg dagligt, administreret subkutant (s.c.). De anvendte doser i disse amerikansk udførte studier er i overensstemmelse med det godkendte amerikanske dosisregimen. Ud af de 139 patienter, som deltog, gennemførte 128 de første 12 måneders behandling; den gennemsnitlige behandlingstid var 3,2 og 4,6 år og den samlede eksponering 542 patientår. I begge studier var der en signifikant forbedring i vækshastigheden blandt de naive patienter, der steg fra 4,2 til 10,9 cm/år i det ene studie og fra 4,8 til 11,2 cm/år i det andet ved måned 12. Vækshastigheden faldt efter det første år i begge studier, men fortsatte med at være højere end niveauet før behandling i op til 48 måneders behandling (7,1 cm/år). Standardafvigelsesscoren (SDS) for højde blev gunstigere hvert år og steg fra -3,0 til -2,7 ved *baseline* til -1,0 til -0,8 ved måned 36. Forbedringerne i væksten var ikke ledsaget af nogen overdreven udvikling i knoglealder, hvilket ville kunne sætte det fremtidige vækstpotentiale på spil. Den forventede voksenhøjde (PAH) steg fra 157,7-161,0 cm ved *baseline* til 161,4-167,4 cm ved måned 12 og 166,2-171,1 cm ved måned 36.

Understøttende data er tilgængelige fra to andre studier, hvor patienterne fik en dosis på 0,3 eller 0,6 mg/kg ugentligt, enten som en daglig injektion eller fordelt på tre ugentlige doser, eller 0,029 mg/kg dagligt. Data om SDS for vækshastighed og højde var i store træk magen til det, der blev observeret i de pivotale studier.

For 51 patienter, som nåede næsten-voksenhøjde efter en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 6 år for mænd og 5 år for kvinder, var den gennemsnitlige næsten-voksenhøjde-SDS -0,7 hos mænd og -1,2 hos kvinder.

IGF-I-niveauer steg fra en *baseline*-værdi på 43 ng/ml til 252 ng/ml efter 356 måneder, hvilket nærmer sig de niveauer, der normalt forventes hos børn i denne alder.

De hyppigst observerede bivirkninger i de pivotale studier var infektion, hovedpine, otitis media, feber, faryngitis, rhinitis samt gastroenteritis og opkastning.

Vækstforstyrrelse i forbindelse med kronisk nyreinsufficiens

Der er udført to pivotale, kontrollerede multicenterstudier med patienter med vækstforstyrrelser, der var forbundet med kronisk nyreinsufficiens (CRI). Hvert studie havde en behandlingsperiode på to år med en placeboarm, efterfulgt af en åben, ukontrolleret forlængelse, hvor alle patienter fik somatropin. Dosis var 0,05 mg/kg dagligt subkutant i begge studier. Resultaterne af begge studier var sammenlignelige.

I alt fik 128 patienter somatropin i den kontrollerede fase på 24 måneder i de to studier, og 139 patienter blev behandlet med somatropin i de åbne forlængelsesfaser. I alt blev 171 patienter eksponeret for somatopin i gennemsnitligt 3,5 eller 2,8 år.

Begge studier viste en statistisk signifikant stigning i vækshastighed sammenlignet med placebo i det første år (9,1-10,9 cm/år *versus* 6,2-6,6 cm/år); stigningen faldt en smule i det andet år (7,4-7,9 cm/år *versus* 5,5-6,6 cm/år). Der var også en signifikant stigning i SDS for højde hos somatropinbehandlede patienter, fra -2,9 til -2,7 ved *baseline* til -1,6 til -1,4 efter 24 måneder. Øgning af højden blev bibeholdt hos de patienter, der blev behandlet i 36 eller 48 måneder. I alt 58 % og 65 % af de somatropinbehandlede patienter, som var under normalen ved *baseline*, havde ved måned 24 nået højder, der lå inden for normalområdet.

Resultaterne indtil måned 60 viser fortsat forbedring, og flere patienter nåede SDS for højde inden for normalområdet. Den gennemsnitlige ændring i SDS for højde efter 5 års behandling var tæt på 2 standardafvigelser (SD). Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i gennemsnitlig PAH-SDS, fra -1,6 eller -1,7 ved *baseline* til -0,7 eller -0,9 ved måned 24. Denne fortsatte med at stige hos de patienter, som blev behandlet i 36 og 48 måneder.

IGF-I-niveauer, som var lave ved studiestart, kom inden for normalområdet med somatropinbehandling.

De hyppigst indberettede bivirkninger var relateret til både NutropinAq og placebo og var feber, infektion, opkastning, øget hoste, faryngitis, rhinitis og otitis media. Der var en høj forekomst af urinvejsinfektioner.

Vækstforstyrrelse i forbindelse med Turners syndrom

Der er udført ét pivotalt, åbent, kontrolleret multicenterstudie med patienter med Turners syndrom. Patienterne fik en subkutan dosis på 0,125 mg/kg tre gange ugentligt eller 0,054 mg/kg dagligt; begge regimer gav en samlet ugentlig dosis på ca. 0,375 mg/kg. Patienter under 11 år blev også randomiseret til at få østrogenbehandling, enten i de sene (som 15-årig) eller tidlige (som 12-årig) ungdomsår.

I alt 117 patienter blev behandlet med somatropin; 36 fik 0,125 mg/kg somatropin tre gange ugentligt, og 81 patienter fik 0,054 mg/kg somatropin dagligt. Den gennemsnitlige behandlingstid var 4,7 år i gruppen, der fik somatropin tre gange ugentligt, og 4,6 år i gruppen, der fik somatropin dagligt.

Vækshastigheden steg signifikant fra 3,6-4,1 cm/år ved *baseline* til 6,7-8,1 cm/år ved måned 12, 6,7-6,8 cm/år ved måned 24 og 4,5-5,1 cm/år ved måned 48. Dette blev ledsaget af en signifikant stigning i SDS for højde fra -0,1 til 0,5 ved *baseline* til 0,0 til 0,7 ved måned 12 og 1,6 til 1,7 ved måned 48. I sammenligning med matchede historiske kontroller resulterede tidlig somatropinbehandling (gennemsnitlig varighed på 5,6 år) kombineret med østrogensubstitution som 12-årig i en øgning af voksenhøjde på 5,9 cm (n=26), hvorimod piger, som påbegyndte østrogenbehandling som 15-årige (gennemsnitlig varighed af somatropinbehandling 6,1 år), havde en gennemsnitlig øgning af voksenhøjden på 8,3 cm (n=29). Således blev den største forbedring i voksenhøjde observeret hos patienter, som fik tidlig vækshormonbehandling og østrogen efter 14-årsalderen.

De hyppigst indberettede bivirkninger var influenzasyndrom, infektion, hovedpine, faryngitis, rhinitis og otitis media. Disse bivirkninger er forventet hos børn og var lette/moderate.

Væksthormonmangel hos voksne

Der er udført to pivotale, placebokontrollerede dobbeltblindede multicenterstudier med patienter, der som voksne har fået konstateret væksthormonmangel (AGHD); et, hvor AGHD er startet i voksenalderen (n=166), og et, hvor AGHD er startet i bandommnen (n=64). Somatropindosis var 0,0125 mg/kg dagligt subkutant ved AGHD med debut i voksenalderen, og 0,0125 eller 0,025 mg/kg dagligt ved AGHD med debut i barndommen.

I begge studier resulterede somatropinbehandling i signifikante ændringer sammenlignet med placebo i samlet % legemsfedt (-6,3 til -3,6 *versus* +0,2 til -0,1), % truncusfedt (-7,6 til -4,3 *versus* +0,6 til 0,0) og samlet % fedtfri legeme (+3,6 til +6,4 *versus* -0,2 til +0,2). Disse ændringer var klart signifikante efter 12 måneder i begge studier, og efter 24 måneder i studiet med patienter med AGHD med debut i barndommen. Ved 12 måneder var den procentvise ændring højere i studiet med AGHD med debut i barndommen end i studiet med AGHD med debut i voksenalderen. Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer i knoglemineraldensitet (BMD) hos patienterne med AGHD med debut i voksenalderen, men i studiet med AGHD med debut i barndommen udviste alle grupper en stigning i BMD ved 24 måneder, selvom der ikke var noget statistisk signifikant dosisrespons for samlet legems-BMD. Lænderyg-BMD udviste statistisk signifikant stigning i begge de behandlede grupper, og stigningen var dosisafhængig.

Understøttende data fra et studie med GHD-patienter med debut i voksenalderen var generelt i overensstemmelse med data fra de pivotale studier, med nogen forbedring i BMD.

De hyppigst indberettede bivirkninger i de to pivotale studier var hovedpine, ødemer, artralgi/artrose, tenosynovitis, paræstesi og allergiske reaktioner/udslæt. Forekomsten af disse bivirkninger var også høj i placebogrupperne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af NutropinAq er udelukkende blevet undersøgt hos raske voksne mænd.

Generelle egenskaber

Absorption
Den absolutte biotilgængelighed af rekombinant humant væksthormon efter subkutan administration er cirka 80 %.

Fordeling
Dyrestudier med somatropin har vist, at væksthormon lokaliseres i organer med høj gennemblødning, især lever og nyrer. Fordelingsvolumet af somatropin i steady state hos raske, voksne mænd er cirka 50 ml/kg, hvilket omtrent svarer til serumvolumet.

Biotransformation
Både lever og nyrer har vist sig at være vigtige proteinnedbrydende organer for væksthormon. Dyrestudier tyder på, at nyrerne er hovedorganet for clearance. Væksthormon filtreres i glomeruli og reabsorberes i de proksimale tubuli. Derefter spaltes det i cellerne i nyrerene til aminosyrer, der vender tilbage til systemkredsløbet.

Elimination
Efter subkutan bolusadministration er den gennemsnitlige halveringstid $t_{½}$ af somatropin på cirka 2,3 timer. Efter intravenøs bolus administration af somatropin er den gennemsnitlige halveringstid $t_{½}\beta$ eller $t_{½}\gamma$ på cirka 20 minutter, og den gennemsnitlige clearance er blevet observeret til at ligge i området 116 - 174 ml/t/kg.

Foreliggende data fra litteraturen indikerer, at clearance af somatropin er ens hos voksne og børn.

Særlige populationer

Information om somatropins farmakokinetik hos den ældre og pædiatriske population, hos forskellige racer eller køn og hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke fuldstændig.

Pædiatrisk population
Tilgængelige data fra litteraturen antyder, at somatropinclearance er sammenlignelig hos voksne og børn.

Ældre mennesker
Begrænsede offentliggjorte data antyder, at plasmaclearance og gennemsnitlig *steady-state*-plasmakoncentration af somatropin ikke er forskellig for unge og ældre patienter.

Race
Rapporterede værdier for halveringstider for endogent væksthormon hos normale sorte mænd adskiller sig ikke fra de observerede værdier hos normale hvide mænd. Der findes ikke tilgængelige data for andre racer.

Væksthormonmangel
Clearance og gennemsnitlig sluthalveringstid $t_{½}$ af somatropin hos voksne og børn med væksthormonmangel ligner værdier observeret hos raske forsøgspersoner.

Nyreinsufficiens
Børn og voksne med kronisk nyreinsufficiens og nyresygdomme i terminalstadiet er tilbøjelige til at have formindsket clearance sammenlignet med normale personer. Endogen væksthormonproduktion kan ligeledes øges hos nogle enkelte patienter med nyresygdomme i terminalstadiet. Der er dog ikke blevet konstateret akkumulering af somatropin hos børn med kronisk nyreinsufficiens eller nyresygdomme i terminalstadiet, der behandles med normal dosis.

Turners syndrom
Et begrænset antal offentliggjorte data for eksogent administreret somatropin tyder på, at absorptions- og elimeringshalveringstiderne samt tiden for den maksimale koncentration t_{max} hos patienter med Turners syndrom er lig med observationer hos normale populationer og populationer med væksthormonmangel.

Leverinsufficiens
Hos patienter med alvorlig lever dysfunktion er en reduceret somatropin-clearance blevet observeret. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

Køn
Der er ikke udført kønsspecifikke farmakokinetiske studier med NutropinAq. Den tilgængelige litteratur indikerer, at farmakokinetikken for somatropin er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter akut enkeltdosis og gentagne doser.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitets- og genotoksicitetsstudier med NutropinAq. I genotoksicitetsstudier med andre rekombinante væksthormonpræparater var der ingen tegn på genmutation i bakterielle tilbagemutationstest, kromosomskader i humane lymfocytter og murine knoglemarvsceller, genkonversion i gær eller uplanlagt DNA-syntese i humane karcinomceller. I karcinogenicitetsstudier, hvor biologisk rekombinant aktive væksthormoner blev undersøgt hos rotter og mus, blev der ikke påvist nogen øget hyppighed af tumorer.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke blevet gennemført konventionelle reproduktionsstudier. Somatropin er associeret med inhibering af reproduktionen hos han- og hunrotter ved doser på 3 IE/kg dagligt (1 mg/kg dagligt) eller højere og med nedsat kopulerings- og konceptionshyppighed samt forlænget eller udeblivende brunstperioder ved 10 IE/kg dagligt (3,3 mg/kg dagligt). Efter langtidsbehandling af aber under graviditet og amning blev de nyfødte dyr fulgt indtil puberteten, kønsmodning og forplantning. Der blev ikke vist væsentlige forstyrrelser af frugtbarhed, graviditet, fødsel, amning eller udvikling af afkom.

Miljørisikovurdering

Ved de foreslåede indikationer forventes anvendelse af somatropin ikke at medføre en uacceptabel risiko for miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Flydende phenol
Polysorbat 20
Natriumcitratdihydrat
Citronsyre, vandfri
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet er blevet påvist i 28 dage ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet maksimalt opbevares i 28 dage ved 2 °C - 8 °C efter åbning. NutropinAq er designet til dagligt at modstå en nominel periode (max en time) udenfor køleskabet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar blisterpakken i den ydre karton.
Se pkt. 6.3 angående opbevaringsbetingelser for produktet under brug.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml opløsning i en cylinderampul (type I glas) lukket med en prop (butylgummi) og en forsegling (gummi).

Pakningsstørrelser a 1, 3 og 6 cylinderampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

NutropinAq leveres som injektionsvæske med flere doser. Hvis injektionsvæsken er uklar efter udtagning fra køleskabet, må indholdet ikke injiceres. Sving forsigtigt. Må ikke rystes kraftigt, da dette kan forårsage denaturering af proteinet.

NutropinAq er kun beregnet til brug sammen med NutropinAq Pen. Tør NutropinAq's gummiforsegling af med sprit eller en antiseptisk opløsning for at forhindre forurening af indholdet med mikroorganismer, der kan blive indført, når kanylen stikkes i gentagne gange. Det anbefales, at NutropinAq indgives med sterile engangskanyler.

NutropinAq Pen muliggør indgivelse af doser på minimum 0,1 mg til maksimum 4,0 mg i trin af 0,1 mg.

En cylinderampul, som er sat i pennen, bør ikke fjernes under injektionerne.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. februar 2001
Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om NutropinAq findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Lægemiddelovervågningssystem**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen er på plads og fungerer, før og under markedsføringen af lægemidlet.

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET.

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig

milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
KARTON - 1 CYLINDERAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE) injektionsvæske, opløsning
somatropin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 5 mg somatropin
1 cylinderampul indeholder 10 mg (30 IE) somatropin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, flydende phenol, polysorbat 20, natriumcitratdihydrat, vandfri citronsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 cylinderampul med 2 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter første åbning kan produktet anvendes i op til 28 dage, opbevaret ved 2 °C - 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar blisterpakken i den ydre karton.
Kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet er blevet påvist i 28 dage ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet maksimalt opbevares i 28 dage ved 2 °C - 8 °C efter åbning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/164/003 1 cylinderampul
EU/1/00/164/004 3 cylinderampuller
EU/1/00/164/005 6 cylinderampuller

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18 ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
KARTON - 3 CYLINDERAMPULLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE) injektionsvæske, opløsning
somatropin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 5 mg somatropin
1 cylinderampul indeholder 10 mg (30 IE) somatropin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, flydende phenol, polysorbat 20, natriumcitratdihydrat, vandfri citronsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 cylinderampuller med 2 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter første åbning kan produktet anvendes i op til 28 dage opbevaret ved 2 °C - 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses.
Opbevar blisterpakken i den ydre karton.
Kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet er blevet påvist i 28 dage ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet maksimalt opbevares i 28 dage ved 2 °C - 8 °C efter åbning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/164/003 1 cylinderampul
EU/1/00/164/004 3 cylinderampuller
EU/1/00/164/005 6 cylinderampuller

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18 ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
KARTON - 6 CYLINDERAMPULLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE) injektionsvæske, opløsning
somatropin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 5 mg somatropin
1 cylinderampul indeholder 10 mg (30 IE) somatropin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, flydende phenol, polysorbat 20, natriumcitratdihydrat, vandfri citronsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 cylinderampuller med 2 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter første åbning kan produktet anvendes i op til 28 dage opbevaret ved 2 °C - 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses.
Opbevar blisterpakken i den ydre karton.
Kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet er blevet påvist i 28 dage ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet maksimalt opbevares i 28 dage ved 2 °C - 8 °C efter åbning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/164/003 1 cylinderampul
EU/1/00/164/004 3 cylinderampuller
EU/1/00/164/005 6 cylinderampuller

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18 ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS
BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE) injektionsvæske, opløsning
somatropin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Opbevares i køleskab.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
CYLINDERAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

NutropinAq 10 mg/2 ml
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), injektionsvæske, opløsning
somatropin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret NutropinAq til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage NutropinAq
3. Sådan skal du tage NutropinAq
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NutropinAq indeholder somatropin, som er et rekombinant (gensplejset) væksthormon, der er magen til menneskets naturlige væksthormon, som produceres af kroppen. Det er rekombinant, hvilket betyder, at det produceres uden for kroppen ved en særlig proces. Væksthormon er en kemisk budbringer, der dannes i hypofysen, som er en lille kirtel i hjernen. Hos børn fortæller det kroppen, at den skal vokse og hjælper knoglerne med at udvikle sig rigtigt. Hos voksne hjælper væksthormonet med at opretholde en normal kropsform og et normalt stofskifte.

Hos børn anvendes NutropinAq:
- Når kroppen ikke danner tilstrækkeligt væksthormon og af den grund ikke vokser rigtigt.
- Ved Turners syndrom. Turners syndrom er en genetisk anormalitet hos piger (manglende kvindeligt kønshormon/kvindelige kønshormoner), hvor væksten hindres.
- Ved nyreskader, hvor nyrerne mister evnen til at fungere normalt, hvilket har indflydelse på væksten.

Hos voksne anvendes NutropinAq:
- Hvis din krop ikke producerer tilstrækkeligt væksthormon. Dette kan starte i voksenlivet eller fortsætte fra, da du var barn.

Fordelene ved at tage denne medicin

Hos børn hjælper medicinen kroppen med at vokse og knoglerne med at udvikle sig normalt.
Hos voksne hjælper medicinen med at opretholde en normal kropsform og et normalt stofskifte, for eksempel med normalt niveau af fedtstoffer (lipider) og blodsukker.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage NutropinAq

Brug ikke NutropinAq

- hvis du er allergisk over for somatropin eller et af de øvrige indholdsstoffer i NutropinAq (angivet i punkt 6).
- til børn, hvis knoglerne er holdt op med at vokse.
- hvis du har en aktiv tumor (kræft). Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft. Tumorer skal være inaktive, og du skal have afsluttet din kræftbehandling, inden du starter behandling med NutropinAq.
- hvis du har komplikationer efter en større operation (åben hjerteoperation eller mave/tarmoperation), er svært kvæstet, har akut vejrtrækningssvigt eller lignende tilstande.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger NutropinAq:

- Hvis du oplever synsforstyrrelser, voldsom eller hyppig hovedpine, der ledsages af kvalme eller opkastning, især i begyndelsen af behandlingen, skal du omgående kontakte din læge. Dette kan være tegn på en midlertidig trykstigning i hjernen (intrakraniel hypertension).
- Hvis der under væksten opstår halten eller smerter i hofter eller knæ, skal du kontakte lægen.
- Hvis du bemærker en krumning af rygsøjlen (skoliose) skal dette undersøges hyppigt af lægen, da alle børn i hurtig vækst kan udvikle skoliose.
- Du skal undersøges hos lægen for høje blodsukkerniveauer (hyperglykæmi) under behandling med NutropinAq. Hvis du er i behandling med insulin, kan det være nødvendigt, at lægen justerer din insulindosis. Hvis du har diabetes og en dermed forbundet alvorlig øjensygdom, eller hvis din øjensygdom bliver værre, må du ikke få NutropinAq.
- Din læge skal regelmæssigt undersøge funktionen af din skjoldbruskkirtel og om nødvendigt ordinere passende behandling. Hvis du har en mindre aktiv skjoldbruskkirtel, og det medfører lave niveauer af skjoldbruskkirtelhormon (hypotyroidisme), skal det behandles, inden du påbegynder behandling med NutropinAq. Hvis din hypotyroidisme ikke behandles, kan det medføre, at NutropinAq ikke virker.
- Hvis du får substitutionsbehandling med glukokortikoider, skal du gå regelmæssigt til lægen, da det kan være nødvendigt at justere din glukokortikoid-dosis.
- Hvis du tidligere har haft en tumor (kræft), især en tumor, der påvirker hjernen, skal lægen være særligt opmærksom og undersøge dig regelmæssigt for, om tumoren er vendt tilbage.
- Et lille antal patienter med væksthormonmangel, som er blevet behandlet med væksthormon, har fået leukæmi (blodkræft). Det er imidlertid ikke påvist, at der er nogen sammenhæng med behandlingen med væksthormon.
- Hvis du får en nyretransplantation, skal behandlingen med NutropinAq afbrydes.
- Hvis du har komplikationer efter større operationer (åben hjerte- eller mave/tarmoperation), er svært kvæstet, har akut vejrtrækningssvigt eller lignende tilstande, skal lægen beslutte, om det er sikkert at fortsætte behandlingen med NutropinAq.
- Der kan være en øget risiko for at udvikle en betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pancreatitis), hvilket forårsager svære mave- og rygsmerter. Kontakt lægen, hvis du eller dit barn udvikler mavesmerter efter at have taget NutropinAq.
- Hvis du har Prader-Willis syndrom, må du kun få NutropinAq, hvis du mangler væksthormon.

Brug af anden medicin sammen med NutropinAq

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

- Hvis du får substitutionsbehandling med glukokortikoid, kan det nedsætte virkningen af NutropinAq på væksten. Du skal gå regelmæssigt til lægen, da det kan være nødvendigt at justere dosis af glukokortikoid.
- Hvis du er i behandling med insulin, kan det være nødvendigt, at lægen justerer insulindosis.
- Hvis du er i behandling med kønshormoner, krampestillende medicin eller ciclosporin, skal du spørge din læge til råds. Hvis du har fået diagnosen binyrebarkinsufficiens under behandlingen med NutropinAq, har du brug for steroidbehandling. Hvis du allerede er i behandling for binyrebarkinsufficiens, kan det være nødvendigt at justere steroiddosen.

- Det er særlig vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du tager eller for nylig har taget nogle af følgende lægemidler. Det kan være nødvendigt, at lægen justerer dosis af NutropinAq eller af de andre lægemidler:
  - Østrogen, som tages oralt, eller andre kønshormoner

Graviditet og amning

Du skal stoppe med at tage NutropinAq, hvis du er gravid.
Der skal udvises forsigtighed ved amning under behandling med NutropinAq.
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke bemærket nogen påvirkning af evnen til at køre bil eller betjene maskiner under brug af NutropinAq.

NutropinAq er i det væsentlige "natriumfri"

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. cylinderampul dvs. at den i det væsentlige er natriumfri.

3. Sådan skal du tage NutropinAq

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Behandling med NutropinAq skal ske under regelmæssig vejledning af en læge, som har erfaring med væksthormonmangel.

Lægen vil bestemme, hvilken dosis NutropinAq, du skal have. Du må ikke ændre dosis uden først at have talt med din læge. Den anbefalede dosis er:

Til børn med væksthormonmangel:
0,025 - 0,035 mg/kg kropsvægt injiceret hver dag under huden (subkutan injektion).

Til piger med Turners syndrom:
Op til 0,05 mg/kg kropsvægt injiceret hver dag under huden (subkutan injektion).

Til børn med kronisk nyreinsufficiens:
Op til 0,05 mg/kg kropsvægt injiceret hver dag under huden (subkutan injektion). Behandling med NutropinAq kan fortsætte indtil en nyretransplantation er aktuel.

Til voksne med væksthormonmangel:
Lav startdosis på 0,15 - 0,3 mg injiceret hver dag under huden (subkutan injektion). Derefter kan lægen øge dosis afhængigt af din reaktion. Slutdosis er sjældent på mere end 1,0 mg/dag. Generelt bør du have den laveste dosis, som giver en virkning.

Behandling med NutropinAq er langtidsbehandling. Spørg lægen om yderligere information.

Sådan injiceres NutropinAq

Lægen beslutter, hvilken dosis NutropinAq, du skal have. Du skal injicere NutropinAq hver dag under huden (subkutan injektion). Det er vigtigt, at du skifter injektionssted hver dag for at undgå, at din hud beskadiges.

NutropinAq leveres som injektionsvæske med flere doser. Hvis injektionsvæsken er uklar, efter den er taget ud af køleskabet, må indholdet ikke injiceres. Sving ampullen forsigtigt. Du må ikke ryste den kraftigt, da dette kan ødelægge (denaturere) proteinet.

Du skal bruge NutropinAq Pen til at injicere NutropinAq. Du skal anvende en ny steril injektionskanyle ved hver injektion. Læs alle instruktionerne nøje (på bagsiden), inden du begynder at bruge NutropinAq Pen. Ved behandlingens start anbefales det, at en læge eller en sygeplejerske giver dig injektionen og træner dig med en NutropinAq Pen. Efter denne træning vil du være i stand til at tage injektionen selv eller få injektionen af en trænet pårørende.

Hvis du har taget for meget NutropinAq

Spørg lægen til råds, hvis du har injiceret mere NutropinAq, end du burde. Hvis du injicerer for meget NutropinAq, kan dit blodsukker falde og blive for lavt og derefter stige og blive for højt (hyperglykæmi).

Hvis du injicerer for meget NutropinAq over en længere periode (år), kan du opleve, at visse dele af kroppen, såsom ører, næse, læber, tunge og kindben, vokser for meget (gigantisme og/eller akromegali).

Hvis du har glemt at tage NutropinAq

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Fortsæt med din sædvanlige dosis næste dag, og fortæl det til lægen ved næste konsultation.

Hvis du holder op med at tage NutropinAq

Spørg lægen til råds, inden du stopper med at tage NutropinAq. Hvis du stopper med at tage NutropinAq for tidligt eller holder pause i for lang tid, vil resultaterne ikke blive som forventet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogen forandring i eller forstørrelse af modermærker og/eller skønhedspletter (melanocytisk naevus). I tilfælde af en tumor eller genvækst af tidligere tumorer (bekræftet af din læge), skal behandlingen med NutropinAq straks afbrydes. Denne bivirkning er ikke almindelig; den kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever forandringer i synet eller får voldsom eller hyppig hovedpine, der ledsages af kvalme eller opkastning. Dette kan være symptomer på midlertidig trykstigning i hjernen (intrakraniel hypertension). Hvis du får intrakraniel hypertension, kan din læge beslutte midlertidigt at reducere dosis eller afbryde behandlingen med NutropinAq. Når episoden er overstået, kan behandlingen påbegyndes igen. Denne bivirkning er sjælden; den kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Hævede hænder og fødder på grund af væskeansamlinger (perifere ødemer), sommetider ledsaget af lokale muskelsmerter og ledsmerter. Disse bivirkninger forekommer almindeligvis hos voksne i starten af behandlingen og varer kort tid. Ødemer blev rapporteret som almindelige hos børn.

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

Nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen med lave niveauer af skjoldbruskkirtelhormon (hypotyroidisme). Hvis din hypotyroidisme ikke behandles, kan det forhindre NutropinAq i at virke. Din læge skal regelmæssigt undersøge skjoldbruskkirtlens funktion og om nødvendigt ordinere passende behandling.

Nedsat evne til at optage sukker (glucose) fra blodet, hvilket medfører høje niveauer af blodsukker (hyperglykæmi). Din læge skal overvåge dig for tegn på dette under behandlingen med NutropinAq. Hvis du får insulin, kan det være nødvendigt, at din læge justerer insulindosis.

En følelse af svaghed og øget muskelspænding.

Smerter, blødning, blå mærker, udslæt og kløe på injektionsstedet. Dette kan undgås ved at anvende korrekt injektionsteknik og ved at skifte injektionssted.

Nogle patienter kan udvikle antistoffer (en type protein, der produceres af kroppen) over for somatropin. Selv om disse antistoffer blev fundet, forhindrede det ikke patienterne i at vokse.

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), fald i blodsukkerniveauet (hypoglykæmi) og forhøjet fosfatniveau (hyperfosfatæmi).

Personlighedsændring eller unormal opførsel.

Vedvarende sviende, brændende fornemmelse, smerter og/eller følelsesløshed i håndfladerne på grund af en nerve, der er i klemme (karpaltunnelsyndrom).

Hurtige ufrivillige bevægelser af øjnene (nystagmus), hævelse af synsnerven i øjet (papilødem), dobbeltsyn (diplopi), hovedpine, søvnighed og svimmelhed.

Øget puls (takykardi) og forhøjet blodtryk (hypertension). Opkastning, mavesmerter, luft i maven (flatulens) og kvalme.

Følsom og tør hud (eksfoliativ dermatitis), ændringer i hudens tykkelse, overdreven hårvækst i ansigt og på kroppen (hirsutisme), nældefeber (urticaria).

Krumning af rygsøjlen (skoliose). Hvis du har skoliose, skal du undersøges regelmæssigt for eventuel øget krumning.

Knoglesygdom, hvor lårbenet (femur) skrider væk fra hoften (løsning af caput femoralis epifyser). Dette sker som oftest hos patienter, som vokser hurtigt. Patienter med endokrine sygdomme har større risiko for at udvikle løsning af caput femoralis epifyser.

Formindsket muskelstørrelse (muskelatrofi), ledsmerter (artralgi) og knoglesmerter.

Problemer med at holde på vandet (urininkontinens), hyppig vandladning (pollakisuri) og stor urinmængde (polyuri).

Blødning fra livmoderen (uterin blødning), udflåd og forstørrelse af brysterne hos mænd (gynækomasti).

Lokaliseret tab/øgning af fedt i huden (lipodystrofi, atrofi/hypertrofi på injektionsstedet). Forstørrede polypper med samme symptomer som ved forstørrede mandler (se under sjældne, bivirkninger).

Sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Forhøjet blodsukker (hyperglykæmi, diabetes mellitus). Diabetes mellitus kan medføre øget vandladning, tørst og sult. Hvis du oplever nogen af disse symptomer, skal du kontakte din læge.

Forstørrede mandler, som medfører snorken, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær, kortvarig afbrydelse af vejrtrækning under søvn (søvnapnø) eller væske i ørerne samt infektioner i ørerne. Hvis dette er særligt generende, skal du tale med din læge om det.

Unormal følelse af snurren, prikken eller følelsesløshed i huden (paræstesi), unormal knogleudvikling, sygdom, der påvirker knoglevæksten (osteochondrose) og muskelsvaghed.

Andre sjældne bivirkninger, som ses ved behandling med NutropinAq, omfatter kløe over hele kroppen, udslæt, sløret syn, vægtøgning, svimmelhed, diarré, hævelse af ansigtet, træthed, smerter, feber, depression og søvnløshed (insomni).

Indikationsspecifikke bivirkninger set i kliniske studier

Hos børn med væksthormonmangel blev hjernesvulster (svulster i centralnervesystemet) almindeligt indberettet. Af de 236 patienter, som deltog i de klinske studier, fik 3 patienter en svulst i centralnervesystemet. Af de 3 patienter med svulster i centralnervesystemet fik 2 patienter et tilbagevendende medulloblastom, og 1 patient fik et histiocytom. Se også afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler".

Hos piger med Turners syndrom blev abnorm, kraftig menstruationsblødning almindeligt indberettet.

Hos børn med kronisk nyreinsufficiens blev bughindebetændelse (peritonitis), knoglehenfald og forhøjede kreatininniveauer i blodet almindeligt indberettet. Du har større risiko for at udvikle forhøjet tryk i hjernen med størst risiko i begyndelsen af behandlingen, selvom børn med væksthormonmangel og Turners syndrom også har en øget risiko.

Hos voksne med væksthormonmangel blev abnorme fornemmelser af snurren, prikken eller følelsesløshed, abnormt høje blodsukkerniveauer, for meget fedt (lipider) i blodet, søvnløshed, ledlidelser, slidgigt (degenerativ ledsygdom), muskelsvaghed, rygsmerter, brystsmerter og forstørrelse af brysterne hos mænd almindeligt indberettet.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar NutropinAq utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på cylinderampullens etiket og på æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar blisterpakken i den ydre karton.

Efter cylinderampullen er taget i brug første gang, må den opbevares i op til 28 dage ved 2 °C - 8 °C. Tag ikke den cylinderampul, der aktuelt anvendes, ud af NutropinAq Pen mellem injektionerne.

Brug ikke NutropinAq, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NutropinAq indeholder:

Aktivt stof: somatropin*.
* Somatropin er et humant vækshormon produceret i *Escherichia coli*-celler ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, flydende phenol, polysorbat 20, natriumcitratdihydrat, vandfri citronsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

NutropinAq er en injektionsvæske (i en patron (10 mg/2 ml) - pakningsstørrelser på 1, 3 og 6). Injektionsvæsken er til flergangsbrug og er klar og farveløs.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Ipsen NV
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 676 22233

България
Biomapas UAB
Тел.: + 370 37 366307

Česká republika
Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország
Ipsen Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-555-5930

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Tel: + 49 89 2620 432 89

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 55 41 600

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 601 5540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España
Ipsen Pharma S.A.U.
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France
Ipsen Pharma
Tél : + 33 - 1 - 58 33 50 00

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited.
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 6800

Portugal
Ipsen Portugal – Produtos Farmacêuticos, S.A.
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România
Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Slovenija
Biomapas UAB
Tel: + 370 37 366307

Slovenská republika
Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Hrvatska
Biomapas Zagreb d.o.o.
Tel: + 385 17 757 094

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

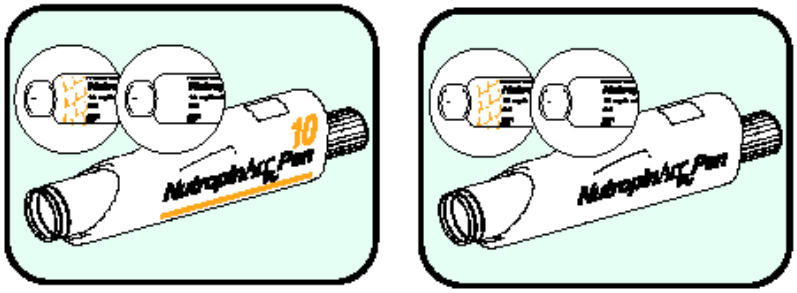
Du kan finde yderligere oplysninger om NutropinAq på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

NutropinAq Pen
Brugsanvisning ved brug sammen med NutropinAq

LÆGEMIDLET MÅ IKKE INJICERES, FØR DIN LÆGE ELLER SYGEPLEJERSKE HAR OPLÆRT DIG GRUNDIGT I DEN KORREKTE TEKNIK.

Forsigtig:
Før du anvender din NutropinAq Pen, bedes du læse følgende instrukser grundigt. Vi anbefaler desuden, at du beder din læge eller sygeplejerske om en demonstration.

NutropinAq Pen er kun beregnet til brug sammen med cylinderampuller med NutropinAq (kun til subkutan brug). Som vist på illustrationen nedenfor, findes NutropinAq pen og cylinderampuller i to design (med og uden gul farvemarkering). Pennens funktion og cylinderampullernes indhold er ens for begge design. Begge NutropinAq cylinderampuller kan bruges med begge design af NutropinAq Pen.



Brug kun de penkanyler, der anbefales af din læge eller sygeplejerske.

Den doseringsskala, der befinder sig ved siden af cylinderampulholderens vindue, bør ikke anvendes til afmåling af dosis. Den bør kun anvendes til at vurdere, hvor meget der er tilbage i cylinderampullen. Brug altid det digitale dosisdisplay, ikke de klikkende lyde, ved indstilling af en NutropinAq-injektion. Klikkene er kun en akustisk bekræftelse af, at den sorte doseringsknap er blevet flyttet.

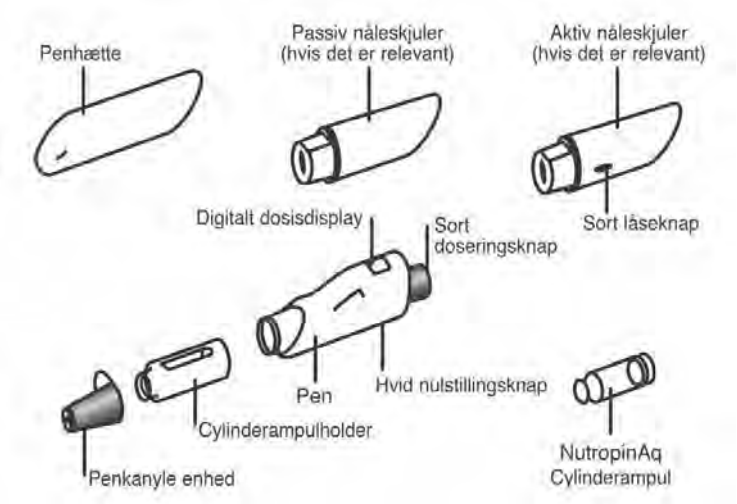
Opbevar altid pen og cylinderampuller et rent, sikkert sted i køleskabet ved en temperatur mellem 2 °C - 8 °C og uden for børns syns- og rækkevidde. Beskyttes mod kraftigt lys. Brug en køleboks til opbevaring af NutropinAq Pen, når du er på rejse. NutropinAq er beregnet til at kunne klare en nominel (maksimalt 1 time) periode uden for køleskabet pr. dag. Undgå områder med ekstreme temperaturer. Tjek udløbsdatoen på cylinderampullen før brug.

Overhold disse sikkerhedsforanstaltninger som beskyttelse mod infektionsspredning:

- Vask hænderne grundigt med vand og sæbe før brug af pennen.
- Rengør cylinderampullens gummiforsegling med en spritserviet eller med en tot vat vædet med sprit.
- Undgå altid at berøre cylinderampullens gummiforsegling.
- Hvis du ved et uheld kommer til at berøre cylinderampullens gummiforsegling, renses den med en spritserviet.
- Brug ikke den samme kanyle til mere end én person.
- Brug kun kanylerne én gang.

Komponenter til NutropinAq Pennen:

Her følger en liste over de dele, der er nødvendige ved indgivelse af en injektion. Saml alle disse komponenter sammen før brugen.



Din NutropinAq cylinderampul og pen leveres separat.

Del I: Klargøring og injektion

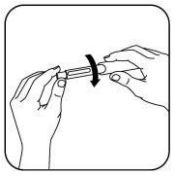
Følg anvisningerne i dette afsnit, hvis du anvender pennen for første gang, eller hvis du skal udskifte en tom cylinderampul.

Inspicer alle nye cylinderampuller før brug. Efter opbevaring i køleskab vil du i nogle tilfælde måske opdage små, farveløse partikler i NutropinAq-injektionsvæsken. Dette er ikke usædvanligt for opløsninger som NutropinAq, der indeholder protein, og det påvirker ikke produktets effektivitet. Lad cylinderampullen nå op på stuetemperatur, og hvirvl det forsigtigt rundt. Må ikke rystes. Hvis opløsningen er tåget eller uklar eller indeholder faste partikler, må cylinderampullen ikke anvendes. Returner cylinderampullen til apoteket eller den læge, der har ordineret lægemidlet.

1. Tag den grønne hætte af pennen og skru cylinderampulholderen ud af pennen. Tag om nødvendigt den tomme cylinderampul ud og kassér den på korrekt vis.

2. Tryk på den hvide nulstillingsknap.

3. Drej den sorte doseringsknap mod uret tilbage til startpositionen, til den ikke længere kan drejes. *(Se illustrationen.)* Drej derefter doseringsknappen med uret, indtil det første klik høres (ca. 1/4 omgang). Dette sikrer, at stempelstangen er tilbage i startpositionen. Hvis dette ikke sker, når doseringsknappen skubbes ind, vil der gå NutropinAq til spilde, eller cylinderampullen kan gå i stykker.



4. Sæt cylinderampullen i cylinderampulholderen, og skru derefter cylinderampulholderen på pennen igen. *(Pas på ikke at berøre gummiforseglingen.)*

5. Tag papirforseglingen af en ny kanyleenhed, og skru den på cylinderampulholderen.

6. Tag forsigtigt begge beskyttelseshætter af kanylen med et forsigtigt træk. Kassér ikke den store af hætterne, da den skal bruges senere til korrekt aftagning og bortskaffelse af kanylen.

7. Hold pennen, så kanylen vender opad, og bank let på cylinderampulholderen for at få eventuelle luftbobler til at stige til vejrs. Mens pennen stadig holdes opret,

skubbes den sorte doseringsknap ind, indtil den klikker i position. Der bør nu komme en dråbe væske til syne.
Vær tålmodig. Hvis lægemidlet ikke kommer til syne inden for et par sekunder, kan det være nødvendigt at trykke på nulstillingsknappen igen.

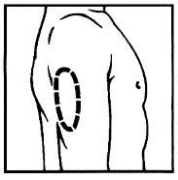
8. Hvis der ikke kommer en dråbe lægemiddel frem, skal du trykke på den hvide nulstillingsknap igen. Drej nu den sorte doseringsknap ét klik (0,1 mg) med uret *(se illustrationen)*. Hvis du kommer til at dreje den for langt, så gå et klik (0,1 mg) tilbage.

9. Mens du stadig holder pennen lodret, trykkes den sorte doseringsknap ind igen, og hold øje med, at der kommer en dråbe lægemiddel til syne i kanylespidsen. Gentag trin 8 og 9, indtil lægemidlet kommer til syne.

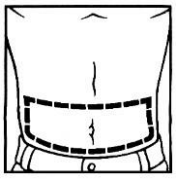
10. Tryk på den hvide nulstillingsknap.

11. Indstil den ønskede dosis ved at dreje den sorte doseringsknap. Hvis du ikke kan dreje en fuld dosis, skal du enten begynde på en ny cylinderampul (som beskrevet i Del I), eller injicere en delvis dosis. Start derefter på en ny cylinderampul (som beskrevet i Del I) for at indgive resten af din dosis. Din læge eller sygeplejerske vil fortælle dig, hvordan du skal indgive den sidste dosis i cylinderampullen.

Klargør injektionsstedet ved at tørre med en serviet vædet med desinfektionsmiddel. Injektionen kan foretages i overarmen, maveregionen og øverste del af låret. Skift mellem injektionsstederne for at undgå ubehag. Selv om du foretrækker ét af injektionsstederne, bør du alligevel skifte mellem dem.

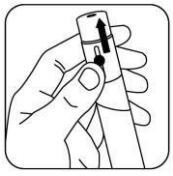


Overarm



Maveregion

Lår



12. Hvis du anvender den passive afskærmning (eller ingen afskærmning), så fortsæt til trin 13. Hvis du anvender den aktive afskærmning, skal du lade afskærmningen glide på pennen og skubbe de 2 sorte låsegreb på nåleskjuleren hen mod spidsen.

13. Anbring pennens spids på det klargjorte injektionssted, og tryk kanylen ind i

huden ved at skubbe pennen nedad, indtil afskærmningen er trykket helt sammen. Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du skal gøre dette. Nu er du klar til at indgive dosis. Tryk nedad på den sorte doseringsknap. Fortsæt med at trykke doseringsknappen ned i 5 sekunder efter indgivelse af dosis, og tag derefter pennen væk fra huden. Der kan komme en dråbe blod. Sæt eventuelt plaster på injektionsstedet.

14. Træk nåleskjuleren af pennen (hvis du har anvendt en), og sæt den store penkanylehætte på en plan flade. Lad kanylen glide ind for at samle den op og skub så hætten helt ned over kanylen. Drej kanylen af, og bortskaf den på korrekt måde. Din læge eller sygeplejerske vil fortælle dig, hvordan du skal bortskaffe genstande, der har været brugt til injektionen. Opbevar altid affaldsbeholderen utilgængeligt for børn.

15. Sæt penhætten på, og læg den i etuiet med den sorte doseringsknap trykket ind. Du skal altid opbevare pennen i køleskab. Tag ikke cylinderampullen ud mellem injektionerne. **MÅ IKKE FRYSES**.

Ved efterfølgende injektioner med NutropinAq Pen påsættes en ny penkanyle. Tryk på den hvide nulstillingsknap, og vælg din dosis.

Del II: Opbevaring og vedligeholdelse

Følg disse tips for at sikre korrekt vedligeholdelse af NutropinAq Pen:

- Opbevar altid NutropinAq Pen og cylinderampuller i køleskab og beskyttet mod lys, når de ikke anvendes.
- Du kan tage pen og cylinderampul ud af køleskabet indtil 45 minutter før brugen.
- Lad ikke din NutropinAq Pen og/eller cylinderampul fryse ned. Kontakt lægen eller sygeplejersken for at få en ny, hvis pen eller cylinderampul ikke virker.
- Undgå overdrevne temperaturer. Opløsningen i cylinderampullen er stabil i indtil 28 dage efter første brug, når den opbevares ved 2 °C - 8 °C.
- Hvis din pen skal rengøres, må den ikke anbringes under vand. Brug en fugtig klud til at tørre eventuelt snavs af med. Brug ikke sprit.
- Ved klargøring af en ny cylinderampul kan det være nødvendigt at gentage del I, trin 8 og 9 op til i alt 6 gange (0,6 mg) for at fjerne luftbobler. Der kan være små luftbobler tilbage, der ikke
påvirker dosis.
- Pennen skal indeholde den NutropinAq, der anvendes. Tag ikke cylinderampullen ud mellem injektionerne.
- NutropinAq-cylinderampullen kan anvendes i op til 28 dage.
- Opbevar ikke NutropinAq Pen med en kanyle isat.
- Undgå at bruge pennen ved siden af eller stablet med andet udstyr, da det kan resultere i øget elektromagnetisk emission eller nedsat elektromagnetisk immunitet og resultere i forkert ydeevne af pennen.

Derudover bør bærbart udstyr til radiofrekvenskommunikation ikke bruges tættere end 30 cm (12 tommer) på enhver del af pennen. Ellers kan det medføre en forringelse af pennens ydeevne.

Del III: Kanyler til NutropinAq Pen

Din læge eller sygeplejerske vil anbefale en kanyle, der egner sig til din brug. Brug altid de anbefalede kanyler.

Kanyler fra andre lande passer måske ikke til din NutropinAq Pen. Hvis du rejser uden for EU, bør du sikre dig, at du medbringer tilstrækkelig mange kanyler til hele turen.

Del IV: Hyppigt stillede spørgsmål

Spm: Skal jeg skifte kanyle hver gang, jeg bruger min NutropinAq Pen?

Svar: Ja. En ny kanyle bør anvendes til hver injektion. Kanylen er kun steril ved første anvendelse.

Spm: Hvor bør jeg opbevare min NutropinAq Pen?
Svar: Din NutropinAq Pen skal opbevares i etuiet i køleskabet, når der er indsat en cylinderampul. Under rejser anbringes pennen i en køleboks. **MÅ IKKE FRYSES.**

Spm: Hvorfor skal jeg opbevare min medicin i køleskabet?
Svar: For at bevare dens virkning.

Spm: Kan jeg opbevare min NutropinAq Pen i fryseren?
Svar: Nej. Nedfrysning vil beskadige pen og medicin.

Spm: Hvor længe kan jeg opbevare min NutropinAq Pen og cylinderampul uden for køleskabet?
Svar: Vi anbefaler højst en time. Din læge eller sygeplejerske vil rådgive dig med hensyn til opbevaring af pennen.

Spm: Hvad er den maksimale dosis, NutropinAq Pen kan afgive i én injektion?
Svar: NutropinAq Pen kan give en mindste dosis på 0,1 mg og op til en maksimal dosis på 4,0 mg (40 klik). Hvis du forsøger at dosere mere end 4 mg på én gang, vil medicinen enten blive tvunget ud af kanylen og gå til spilde, eller der vil blive for stort tryk på cylinderampullen, og den kan gå i stykker.

Spm: Er det muligt at dreje den sorte doseringsknap tilbage, hvis jeg klikker for mange gange?
Svar: Ja. Du kan dreje den sorte doseringsknap tilbage, til det korrekte tal vises i displayet.

Spm: Hvad skal jeg gøre, hvis der ikke er opløsning nok tilbage i cylinderampullen til min næste dosis?
Svar: Din læge eller sygeplejerske vil rådgive dig i, hvad du skal gøre med den sidste dosis i cylinderampullen.

Spm: Hvorfor skal jeg dreje den sorte doseringsknap tilbage på min NutropinAq Pen, hver gang jeg udskifter cylinderampullen?
Svar: Dette sikrer, at stempelstangen nulstiller sig helt til startpositionen. Hvis dette ikke sker, vil der komme væske ud af kanylen, når der sættes en ny cylinderampul i pennen.

Spm: Kan jeg bruge min NutropinAq Pen uden afskærmningerne?
Svar: Ja. Din NutropinAq Pen virker uden afskærmningerne. Afskærmningerne er kun beregnet til at hjælpe dig med at indgive injektionen.

Spm: Hvad skal jeg gøre, hvis jeg taber min NutropinAq Pen?
Svar: Hvis du taber NutropinAq Pen, skal du kontrollere, om cylinderampullen er beskadiget. Du skal også undersøge pennen for at finde ud af, om den sorte doseringsknap kan bevæges op og ned korrekt, og om tælleren i displayet virker. Hvis din cylinderampul eller pen er beskadiget, skal du bede din læge eller sygeplejerske om at få den skiftet ud.

Spm: Hvor længe kan jeg bruge min NutropinAq Pen?
Svar: NutropinAq Pen er beregnet til at holde 24 måneder fra første anvendelse.

Spm: Hvad betyder et blinkende 'bt' i displayet?
Svar: Batteriet i din NutropinAq Pen er ved at være afladet. Kontakt lægen eller sygeplejersken for at få en ny pen. Batteriet holder typisk 24 måneder og virker i 4 uger efter første gang, 'bt' begynder at blinke.

Spm: Hvad betyder et blinkende '[≡]' i displayet?
Svar: Første advarsel om endt levetid: ved opstart indikerer det blinkende advarselssignal "end of life", den kommende afslutning af pennens levetid. Advarselssignalet "end of life" vises i stedet for den sidste dosis. Pennen vil virke i cirka en måned mere, før skærmen vil blive permanent slukket.

Spm: Hvordan får jeg en ny NutropinAq Pen?
Svar: Kontakt din læge eller sygeplejerske, hvis du har brug for en ny del, eller hvis hele pennen skal skiftes ud.

For yderligere information kontaktes den lokale repræsentant. Din lokale repræsentant og fremstilleren af NutropinAq Pen er de samme som for lægemidlet beskrevet på næste side. Se punkt 6 på næste side for kontaktmuligheder.

CE 0459

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret **<{MM/ÅÅÅÅ}>**

NutropinAq er et registreret varemærke ejet af Genentech, Inc.