

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 5 mg somatropine*

Eén patroon bevat 10 mg (30 IE) somatropine

* Somatropine is een humaan groeihormoon geproduceerd in *Escherichia coli* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pediatrische patiënten

- Langdurige behandeling van kinderen met groeistoornissen veroorzaakt door onvoldoende secretie van endogeen groeihormoon.
- Langdurige behandeling van meisjes vanaf 2 jaar oud met groeistoornissen geassocieerd met het syndroom van Turner.
- Behandeling van kinderen vóór de puberteit met groeistoornissen geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie tot het moment van niertransplantatie.

Volwassen patiënten

- Suppletie van endogeen groeihormoon bij volwassenen met een groeihormoondeficiëntie die tijdens de jeugd of tijdens het volwassen leven is ontstaan. Voorafgaand aan de behandeling moet groeihormoondeficiëntie op de juiste wijze worden bevestigd.

Bij volwassenen met groeihormoondeficiëntie moet de diagnose gesteld worden in functie van de oorzaak:

Ontstaan tijdens het volwassen leven: De patiënt heeft een tekort aan groeihormoon als gevolg van een aandoening van de hypothalamus of hypofyse en minstens één ander vastgesteld hormoontekort (behalve prolactine). Er moeten geen tests voor groeihormoondeficiëntie worden uitgevoerd totdat voldoende substitutiebehandeling voor de andere hormoontekorten is ingesteld.

Ontstaan tijdens de jeugd: Patiënten bij wie groeihormoontekort tijdens de jeugd ontstaan is, moeten opnieuw getest worden om het groeihormoontekort tijdens hun volwassenheid te bevestigen alvorens substitutiebehandeling met NutropinAq wordt gestart.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het stellen van de diagnose en de behandeling met somatropine dient te worden gestart en gecontroleerd door artsen met de geschikte kwalificatie en ervaring op het gebied van de diagnostiek en behandeling van patiënten in de toegepaste therapeutische indicatie.

Dosering

Het schema voor dosering en toediening van Nutropin Aq moet voor elke afzonderlijke patiënt worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Groeistoornis bij kinderen veroorzaakt door onvoldoende secretie van groeihormoon

0,025 - 0,035 mg/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend als subcutane injectie.

Een behandeling met somatropine bij kinderen en adolescenten dient te worden voortgezet tot hun groeischijven zijn gesloten.

Groeistoornis geassocieerd met het syndroom van Turner

Tot 0,05 mg/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend als subcutane injectie.

Een behandeling met somatropine bij kinderen en adolescenten dient te worden voortgezet tot hun groeischijven zijn gesloten.

Groeistoornis geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie

Tot 0,05 mg/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend als subcutane injectie.

Een behandeling met somatropine bij kinderen en adolescenten dient te worden voortgezet tot hun groeischijven zijn gesloten of tot op het ogenblik van niertransplantatie.

Volwassen patiënten

Groeiarmoonddeficiëntie bij volwassenen

Bij het begin van de behandeling met somatropine worden lage initiële doseringen van 0,15 - 0,3 mg aanbevolen, dagelijks als subcutane injectie toegediend. Deze dosering moet stapsgewijs worden aangepast, afhankelijk van de serumwaarden van insulin-like growth factor-1 (IGF-I). De aanbevolen uiteindelijke dosis is zelden hoger dan 1,0 mg/dag. In het algemeen moet de laagste effectieve dosis worden toegediend. Het is mogelijk dat bij ouderen of bij patiënten met overgewicht lagere doseringen nodig zijn.

Vrouwen kunnen hogere doses nodig hebben dan mannen, terwijl mannen in de loop van de tijd een toenemende IGF-1-gevoeligheid vertonen.

Dit betekent dat er een risico bestaat dat vrouwen, vooral diegenen onder orale oestrogenenbehandeling, onderbehandeld worden, terwijl mannen overbehandeld worden.

Wijze van toediening

De oplossing voor injectie moet dagelijks subcutaan worden toegediend. De plaats van injectie moet worden afgewisseld.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

NutropinAq wordt afgeleverd als een multidosisoplossing. Als de oplossing troebel is wanneer ze uit de koelkast wordt gehaald, dan mag de inhoud niet geïnjecteerd worden. Voorzichtig omzwenken. Niet krachtig schudden om het eiwit niet te denatureren. NutropinAq mag alleen samen met de NutropinAq Pen worden gebruikt.

Voor instructies over gebruik en verwerking van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Somatropine mag niet worden gebruikt voor het bevorderen van de groei bij patiënten bij wie de epifyses gesloten zijn.

Somatropine mag niet gebruikt worden wanneer er enige aanwijzing is van tumoractiviteit. Intracranieële tumoren moeten inactief zijn en anti-tumorthérapie dient te worden voltooid voordat gestart wordt met groeihormoontherapie. De behandeling moet worden gestaakt als er sprake is van tumorgroei.

Groei hormoon mag niet worden geïnitieerd voor behandeling van patiënten met acute levensbedreigende ziekten veroorzaakt door complicaties na openhartchirurgie of buikoperaties, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeluk of voor behandeling van patiënten met acute respiratoire insufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis mag niet worden overschreden (zie rubriek 4.2).

Neoplasma

Bij patiënten met kwaadaardige aandoeningen in de anamnese moet speciale aandacht worden besteed aan verschijnselen en symptomen van relaps.

Patiënten met tevoren aanwezige tumoren of groeihormoondeficiëntie secundair aan een intracraniele laesie moeten regelmatig onderzocht worden op progressie of relaps van het onderliggende ziekteproces. Een verhoogd risico op een tweede neoplasma is gerapporteerd bij patiënten die jeugdkanker hebben overleefd en die na hun eerste neoplasma behandeld werden met somatropine. Intracraniele tumoren, in het bijzonder meningeomen, kwamen bij patiënten die voor hun eerste neoplasma behandeld waren met bestraling van het hoofd het meest voor als tweede neoplasma.

Prader-Willi-syndroom

NutropinAq is niet geïndiceerd voor de langdurige behandeling bij pediatrische patiënten, die groeistoornissen hebben ten gevolge van het Prader-Willi-syndroom dat met genetische tests is bevestigd, tenzij bij deze patiënten tevens groeihormoondeficiëntie is gediagnosticeerd. Er zijn gevallen van slaapapnoe en plotseling overlijden gerapporteerd na het starten van een behandeling met groeihormoon bij pediatrische patiënten die lijden aan het Prader-Willi-syndroom en die één of meer van de volgende risicofactoren hebben: ernstige obesitas, voorgeschiedenis van bovenste luchtwegobstructie of slaapapnoe, of niet-geïdentificeerde luchtweginfectie.

Acute kritieke ziekte

De invloed van groeihormoon op het herstel werd bestudeerd in twee placebo gecontroleerde klinische onderzoeken waarbij 522 volwassen patiënten waren betrokken met een levensbedreigende aandoening veroorzaakt door complicaties na openhartchirurgie of buikoperaties, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeluk of met acute respiratoire insufficiëntie. De mortaliteit was hoger (41,9 % tegenover 19,3 %) onder patiënten die met groeihormoon werden behandeld (dosering 5,3 - 8 mg/dag) in vergelijking met degenen die een placebo kregen.

De veiligheid van het voortzetten van de behandeling met somatropine bij patiënten met acute levensbedreigende aandoeningen die op intensive-care afdelingen worden verpleegd als gevolg van complicaties na openhartchirurgie of buikoperaties, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeluk of acute respiratoire insufficiëntie die vervangingsdosering kregen voor de geregistreerde indicaties, is niet vastgesteld. Daarom moet de voordeel-risico beoordeling voor het voortzetten van de behandeling zorgvuldig worden uitgevoerd.

Chronische nierinsufficiëntie

Patiënten met groeihormoonfalen secundair aan chronische nierinsufficiëntie dienen regelmatig te worden onderzocht op tekenen of voortschrijden van renale osteodystrofie. Epiphysiolysis capitis femoris en aseptische necrose kunnen optreden bij kinderen met gevorderde renale osteodystrofie en groeihormoondeficiëntie. Het is niet zeker of deze verschijnselen worden beïnvloed door de GH-behandeling.

Epiphysiolysis capitis femoris

Bij patiënten met endocriene stoornissen, waaronder groeihormoondeficiëntie, kan epifysiolyse van de heup vaker voorkomen dan bij de algemene populatie. Een met somatropine behandelde patiënt, die mank gaat lopen of over heup- of kniepijn klaagt, moet door een arts worden geëvalueerd.

Scoliose

Scoliose kan bij ieder snelgroeiend kind vooruitgaan. Tekenen van scoliose moeten worden opgevolgd gedurende de behandeling. Echter, groeihormoonbehandeling heeft geen toename van de incidentie of ernst van scoliose laten zien.

Controle van de glykemie

Omdat het gebruik van somatropine tot een verminderde gevoeligheid voor insuline kan leiden, moeten patiënten op verschijnselen van glucose-intolerantie worden onderzocht. Bij patiënten met diabetes mellitus kan het zijn dat de insulinedosering moet worden aangepast nadat behandeling met NutropinAq is ingesteld. Patiënten met diabetes of glucose-intolerantie moeten tijdens de behandeling met somatropine van nabij gevolgd worden. Behandeling met somatropine is niet aangewezen bij diabetici met actieve proliferatieve of ernstige niet-proliferatieve retinopathie.

Intracraniële hypertensie

Intracraniële hypertensie met papil-oedeem, visuswijzigingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken zijn gerapporteerd bij een klein aantal patiënten die met somatropine werden behandeld. Deze symptomen treden meestal op binnen de eerste acht weken nadat met de behandeling met NutropinAq is begonnen.

In alle gerapporteerde gevallen verdwenen de met intracraniële hypertensie geassocieerde verschijnselen en symptomen na verlaging van de somatropinedosering of na beëindiging van de behandeling. Funduscopie wordt aanbevolen bij het begin van en periodiek in de loop van de behandeling.

Hypothyreoïdie

Tijdens de behandeling met somatropine kan zich hypothyreoïdie ontwikkelen en het is mogelijk dat onbehandelde hypothyreoïdie een optimale respons op NutropinAq verhindert. Daarom moeten patiënten periodiek onderzoek van de schildklierfuncties ondergaan en, als daarvoor indicatie bestaat, met schildklierhormoon worden behandeld. Patiënten met ernstige hypothyreoïdie moeten dienovereenkomstig worden behandeld voordat met de behandeling met NutropinAq wordt begonnen.

Niertransplantatie

Omdat behandeling met somatropine na niertransplantatie niet adequaat is onderzocht, moet de behandeling met NutropinAq na een dergelijke operatie worden gestaakt.

Gebruik van glucocorticoïden

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden remt het groeibevorderende effect van NutropinAq. Bij patiënten met ACTH-deficiëntie moet de glucocorticoïde-vervangingstherapie zorgvuldig worden aangepast om een remmend effect op de groei te vermijden. Het gebruik van NutropinAq bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en behandeling met glucocorticoïden is niet geëvalueerd.

Leukemie

Leukemie is gerapporteerd bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie die met groeihormoon werden behandeld. Een causaal verband met de behandeling met somatropine is niet vastgesteld.

Pancreatitis

Hoewel zeldzaam, moet pancreatitis worden overwogen bij patiënten die met somatropine behandeld worden en die buikpijn ontwikkelen, vooral bij kinderen.

Gebruik met orale oestrogenenbehandeling

Als een vrouw die NutropinAq gebruikt, start met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de NutropinAq-dosis te verhogen om de serum IGF-1-waarden binnen de normale waarden, geschikt voor de leeftijd, te kunnen behouden.

Omgekeerd, wanneer een vrouw die NutropinAq gebruikt, stopt met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de NutropinAq-dosis te verlagen om een overmaat aan groeihormoon en/of bijwerkingen te vermijden (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per patroon en is bijgevolg in wezen „natriumvrij“.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een beperkt aantal publicaties wijst erop dat behandeling met groeihormoon bij de mens de door cytochroom P450 gemedieerde antipyrineklaring verhoogt. Regelmatig onderzoek is raadzaam als somatropine wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door CYP450 leverenzymen, zoals corticosteroïden, geslachtshormonen, anticonvulsiva en cyclosporine.

Bij patiënten die behandeld worden met somatropine kan eerder ongediagnosticeerde centraal (secundair) hypoadrenalisme aan het licht komen, waarvoor glucocorticoïde-vervangingstherapie nodig is. Daarnaast kan het nodig zijn om de onderhouds- of stressdoses van patiënten die glucocorticoïde-vervangingstherapie krijgen voor eerder gediagnosticeerde hypoadrenalisme, te verhogen na instelling van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met diabetes mellitus die hiervoor geneesmiddelen nodig hebben, kan het nodig zijn de dosis insuline en/of orale antidiabetica aan te passen bij het opstarten van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.4).

Bij vrouwen onder orale oestrogenensubstitutie kan een hogere dosis groeihormoon nodig zijn om het behandelingsdoel te bereiken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van somatropine bij zwangere vrouwen. Daarom is het risico voor mensen onbekend.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Somatropine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en het gebruik moet worden gestaakt als zwangerschap optreedt. Tijdens de zwangerschap zal matернаal somatropine in belangrijke mate worden vervangen door groeihormoon uit de placenta.

Borstvoeding

Het is niet bekend of somatropine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er is geen informatie over de uitscheiding van somatropine/metabolieten in dierlijke melk.

Voorzichtigheid is geboden bij borstvoeding tijdens behandeling met NutropinAq.

Vruchtbaarheid

Het effect van NutropinAq werd niet onderzocht in conventionele vruchtbaarheidsstudies bij dieren (zie rubriek 5.3) of in klinische studies.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Voor zover bekend heeft somatropine geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij zowel volwassenen als kinderen die Nutropin, NutropinAq, Nutropin Depot of Protropin (somatrem) kregen, zijn in de tabel hieronder weergegeven. Ze zijn gebaseerd op ervaringen uit klinisch onderzoek naar alle geregistreerde indicaties (642

patiënten) en uit postmarketingbronnen, waaronder een onderzoek (National Cooperative Growth Study [NCGS] bij 35.344 patiënten). Ongeveer 2,5% van de patiënten uit het NCGS ervoeren geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen.

De meest frequent gemelde bijwerkingen in de kernstudies en ondersteunende klinische studies waren hypothyreoïdie, verminderde glucosetolerantie, hoofdpijn, hypertonie, artralgie, myalgie, perifeer oedeem, asthenie, bijwerking ter hoogte van de toedieningsplaats en de aanwezigheid van specifieke antilichamen tegen het geneesmiddel.

De meest ernstige bijwerkingen in de kernstudies en ondersteunende klinische studies waren neoplasma en intracranieële hypertensie.

Neoplasma (maligne en benigne) werden gemeld zowel in de kernstudies en ondersteunende klinische studies als in onderzoek na het in de handel brengen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). De meeste van deze gemelde neoplasma waren recidieven van eerdere neoplasma en tweede neoplasma.

Intracranieële hypertensie werd gemeld in het onderzoek na het in de handel brengen. Het gaat typisch gepaard met papiloedeem, visuswijzigingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken en de symptomen treden meestal op binnen een periode van acht weken na het starten van de behandeling met NutropinAq.

NutropinAq vermindert de insulinegevoeligheid; er werd verminderde glucosetolerantie gemeld, zowel in de kernstudies en ondersteunende klinische studies als in onderzoek na het in de handel brengen. Er werden gevallen van diabetes mellitus en hyperglykemie gemeld in het onderzoek na het in de handel brengen (zie rubriek 4.4).

Toedieningsplaatsreacties, zoals bloeding, atrofie, urticaria en pruritus werden gemeld in de kernstudies en ondersteunende klinische studies en/of in het onderzoek na het in de handel brengen. Deze kunnen voorkomen worden door een correcte injectietechniek en afwisselen van de toedieningsplaatsen.

Een klein percentage patiënten kan antilichamen tegen het eiwit somatropine ontwikkelen. De bindingscapaciteit van groeihormoonantilichamen was lager dan 2 mg/l bij geteste NutropinAq-proefpersonen. Dit is niet geassocieerd met een nadelig effect op de groeisnelheid.

Samenvattende tabel van de bijwerkingen

Tabel 1 bevat de zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) voorkomende bijwerkingen die voorkwamen in klinische studies en een onderzoek na het in de handel brengen. Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er werden andere bijwerkingen geïdentificeerd tijdens gebruik na goedkeuring van NutropinAq. Omdat deze reacties op vrijwillige basis worden gemeld vanuit een populatie van onduidelijke omvang, kan geen betrouwbare inschatting van hun frequentie gemaakt worden.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen geobserveerd tijdens klinische ondersteunende en hoofdonderzoeken (bij 642 patiënten)	Bijwerkingen geobserveerd na het in de handel brengen
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<u>Soms</u> : maligne neoplasma, benigne neoplasma	<u>Zelden</u> : terugkeer maligne neoplasma, melanocytische naevus
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Soms</u> : anemie	
Endocriene aandoeningen	<u>Vaak</u> : hypothyreoïdie	<u>Zelden</u> : hypothyreoïdie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Vaak:</u> verstoorde glucosetolerantie <u>Soms:</u> hypoglykemie, hyperfosfatemie	<u>Zelden:</u> diabetes mellitus, hyperglykemie, hypoglykemie, verstoorde glucosetolerantie
Psychische stoornissen	<u>Soms:</u> persoonlijkheidsstoornissen	<u>Zelden:</u> abnormaal gedrag, depressie, insomnie
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Vaak:</u> hoofdpijn, hypertonie <u>Soms:</u> carpaletunnelsyndroom, slaperigheid, nystagmus	<u>Soms:</u> hoofdpijn <u>Zelden:</u> benigne intracranieële hypertensie, verhoogde intracraniale druk, migraine, carpaletunnelsyndroom, paresthesie, duizeligheid
Oogaandoeningen	<u>Soms:</u> papiloedeem, diplopie	<u>Zelden:</u> papiloedeem, wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Soms:</u> draaiduizeligheid	
Hartaandoeningen	<u>Soms:</u> tachycardie	
Bloedvataandoeningen	<u>Soms:</u> hypertensie	<u>Zelden:</u> hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		<u>Zelden:</u> tonsillaire hypertrofie <u>Soms:</u> adenoïdhypertrofie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Soms:</u> buikpijn, braken, misselijkheid, flatulentie	<u>Zelden:</u> buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Soms:</u> exfoliatieve dermatitis, huidatrofie, huidhypertrofie, hirsutisme, lipodystrofie, urticaria	<u>Zelden:</u> gegeneraliseerde pruritus, urticaria, uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	<u>Ze</u> er vaak bij volwassenen en vaak bij kinderen: artralgie, myalgie <u>Soms:</u> spieratrofie, botpijn	<u>Soms:</u> epiphysiolysis capitis femoris progressie van scoliose, artralgie <u>Zelden:</u> abnormale botontwikkeling, osteochondrose, spierzwakte, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Soms:</u> urine-incontinentie, pollakisurie, polyurie, afwijkingen in de urine	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Soms:</u> bloeding van de baarmoeder, genitale afscheiding	<u>Soms:</u> gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Ze</u> er vaak bij volwassenen en vaak bij kinderen: perifeer oedeem, oedeem <u>Vaak:</u> asthenie, reactie op de injectieplaats <u>Soms:</u> bloeding op de injectieplaats, atrofie op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, hypertrofie	<u>Soms:</u> perifeer oedeem, oedeem, reactie op de injectieplaats (irritatie, pijn) <u>Zelden:</u> asthenie, oedeem in het gelaat, vermoeidheid, prikkelbaarheid, pijn, koorts, reactie op de injectieplaats (bloeding, hematoom, atrofie, urticaria, pruritus, zwelling, erytheem)
Onderzoeken	<u>Vaak:</u> geneesmiddelspecifieke antilichamen aanwezig	<u>Zelden:</u> verhoogde bloedglucosespiegels, gewichtstoename

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neoplasma

Er is een risico van neoplasie als gevolg van behandeling met GH. Het onderliggend risico varieert

naargelang de onderliggende oorzaak van groeihormoondeficiëntie (bijv. door intracraniale laesie), co-morbiditeit en ondernomen behandeling(en). Behandeling met NutropinAq mag niet worden opgestart in geval van vastgestelde tumorale activiteit. Patiënten met vooraf bestaande tumoren of met groeihormoondeficiëntie door een intracraniale laesie moeten routinematig onderzocht worden voor progressie of recidief van het onderliggende ziekteproces. De behandeling moet worden gestaakt in geval van tekenen van tumorgroei.

Intracraniale hypertensie

Bij alle gemelde gevallen verdwenen de klachten en symptomen in verband met intracraniale hypertensie na vermindering van de dosis NutropinAq of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Fundoscopisch onderzoek is aanbevolen bij het opstarten en regelmatig tijdens de behandeling.

Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie kan ontstaan tijdens behandeling met NutropinAq en onbehandelde hypothyreoïdie kan optimale respons op NutropinAq verhinderen. Patiënten moeten regelmatig schildklierfunctietests ondergaan en moeten indien nodig met schildklierhormoon behandeld worden. Patiënten met bestaande hypothyreoïdie moeten behandeld worden alvorens te starten met NutropinAq.

Glykemiecontrole

Omdat NutropinAq de insulinegevoeligheid kan verminderen, moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van glucose-intolerantie. Bij patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn de dosis insuline aan te passen na het starten van de behandeling met NutropinAq. Patiënten met diabetes of glucose-intolerantie moeten zorgvuldig worden opgevolgd tijdens behandeling met somatropine.

Toedieningsplaatsreacties

Toedieningsplaatsreacties kunnen voorkomen worden door gebruik van de correcte injectietechniek en afwisselen van de toedieningsplaatsen.

Epiphysiolysis capitis femoris Patiënten met endocrinologische aandoeningen lopen meer risico op het ontwikkelen van een epiphysiolysis capitis femoris.

Indicatie-gerelateerde bijwerkingen uit klinische studies

Pediatrische patiënten

Kinderen met groeistoornis veroorzaakt door onvoldoende secretie van groeihormoon (n=236)

Vaak: neoplasma in het centraal zenuwstelsel (2 patiënten kregen een terugkerende medulloblastoom, 1 patiënt kreeg een histiocytoom). Zie ook rubriek 4.4.

Meisjes met groeistoornis geassocieerd met het syndroom van Turner (n=108)

Vaak: menorrhagie

Kinderen met groeistoornis geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (n=171)

Vaak: nierfalen, peritonitis, osteonecrose, verhoogd bloedcreatinine

Kinderen met chronische nierinsufficiëntie die NutropinAq krijgen, hebben een grotere kans op het ontwikkelen van intracraniale hypertensie, hoewel de incidentie bij kinderen met organische GHD en het syndroom van Turner ook groter is. Het risico is het grootst bij het begin van de behandeling.

Volwassen patiënten

Volwassenen met groeihormoondeficiëntie (n=127)

Zeer vaak: paresthesie

Vaak: hyperglycaemie, hyperlipidemie, slapeloosheid, synoviale aandoening, arthrose, spierzwakte, rugpijn, pijn in de borst, gynaecomastie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute overdosering kan tot hyperglycaemie leiden. Langdurige overdosering kan resulteren in verschijnselen en symptomen van gigantisme en/of acromegalie overeenkomend met de bekende effecten van een overmaat aan groeihormoon.

Behandeling

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Er is geen antidotum voor somatropineoverdosering. Het wordt aanbevolen na overdosering de schildklierfunctie blijvend te controleren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypofysaire en hypothalamische hormonen en analogen, somatropine en analogen, ATC-code: H01 AC 01

Werkingmechanisme

Somatropine stimuleert de groeisnelheid en verhoogt de volwassen lengte bij kinderen die een tekort hebben aan endogeen groeihormoon en bij kinderen met groeistoornis in verband met het syndroom van Turner of chronische nierinsufficiëntie. Behandeling met somatropine van volwassenen met groeihormoon-deficiëntie met somatropine resulteert in een reductie van de vetmassa, een toename van “de lean body mass” en een toename van de botminerale dichtheid van de wervels. Veranderingen in het metabolisme bij deze patiënten zijn onder meer normalisatie van de serumspiegels van IGF-I.

Farmacodynamische effecten

In preklinisch onderzoek in vitro en in vivo is aangetoond dat somatropine therapeutisch equivalent is aan het menselijk in de hypofyse geproduceerde groeihormoon.

Werkingen die voor menselijk groeihormoon zijn aangetoond, zijn onder meer:

Weefselgroei

1. Groei van het skelet: groeihormoon en zijn mediator IGF-I stimuleren de groei van het skelet bij kinderen met een groeihormoondeficiëntie door een werking op de epifyseaire schijven van de lange beenderen. Dit resulteert in een meetbare toename van de lichaamslengte totdat deze groeischijven aan het einde van de puberteit verbenen.
2. Celgroei: behandeling met somatropine resulteert in een toename van zowel het aantal als de omvang van de skeletspiercellen.
3. Orgaangroei: groeihormoon verhoogt de omvang van de inwendige organen, inclusief de nieren en verhoogt de rode bloedcel massa.

Eiwitstofwisseling

De lengtegroei wordt gedeeltelijk gefaciliteerd door stimulering van de eiwitsynthese door groeihormoon.

Dit wordt gereflecteerd door de stikstofretentie zoals aangetoond door een afname van de stikstofexcretie via de urinewegen en het plasma ureum gehalte tijdens behandeling met groeihormoon.

Koolhydraatstofwisseling

Patiënten met een onvoldoende secretie van groeihormoon ervaren soms hypoglycaemie tijdens vasten die door behandeling met somatropine wordt verbeterd. Door behandeling met groeihormoon kan de gevoeligheid voor insuline worden verminderd en de glucosetolerantie verzwakken.

Mineralenhuishouding

Somatropine induceert de retentie van natrium, kalium en fosfaat. De serumconcentratie van anorganisch fosfaat wordt verhoogd bij patiënten met groeihormoondeficiëntie na behandeling met NutropinAq als gevolg van de metabole activiteit geassocieerd met botgroei en toegenomen terugresorptie in de niertubuli. De serumspiegel van calcium wordt door somatropine niet significant beïnvloed. Volwassenen met groeihormoondeficiëntie vertonen een lage botminerale dichtheid en bij patiënten bij wie deze deficiëntie in de jeugd is begonnen, is aangetoond dat NutropinAq de botminerale dichtheid van de wervels op dosisafhankelijke wijze doet toenemen.

Metabolisme in het bindweefsel

Somatropine stimuleert de synthese van chondroïtinesulfaat en collageen en de excretie van hydroxyproline in de urine.

Lichaamssamenstelling

Volwassen patiënten met groeihormoon-deficiëntie die met somatropine worden behandeld bij een gemiddelde dosering van 0,014 mg/kg lichaamsgewicht per dag, vertonen een afname van de vetmassa en een toename van de “lean body mass”. Als deze veranderingen worden gecombineerd met de toename van de totale hoeveelheid water in het lichaam en toename van de botmassa, is het algemene effect van behandeling met somatropine dat de samenstelling van het lichaam verandert. Dit effect houdt bij voortgezette behandeling aan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Groeistoornis bij kinderen

Er werden twee centrale, open-label, ongecontroleerde, multicentrische studies uitgevoerd: een uitsluitend bij nog niet eerder behandelde patiënten (n=67) en de andere bij nog niet eerder behandelde patiënten (n=63) en bij kinderen die al eerder met somatropine waren behandeld (n=9). In beide studies bedroeg de dosis 0,043 mg/kg/dag, subcutaan (s.c.) toegediend. De doses die in deze studies in de VS werden gebruikt, stemmen overeen met het in de VS goedgekeurde doseerschema. Van de 139 geïncludeerde patiënten voltooiden er 128 de eerste 12 maanden behandeling, met een gemiddelde behandelingsduur van 3,2 en 4,6 jaar en een totale blootstelling van 542 patiëntjaren. In beide studies was er een significante verbetering van de groeisnelheid bij de behandelingsnaïeve patiënten, met een stijging van 4,2 tot 10,9 cm/jaar in de ene studie en van 4,8 tot 11,2 cm/jaar in de andere studie na 12 maanden. De groeisnelheid verminderde in beide studies na het eerste jaar, maar bleef hoger dan het niveau van vóór behandeling gedurende een behandelingsperiode tot 48 maanden (7,1 cm/jaar). De standaarddeviatiescore (SDS) voor lengte verbeterde elk jaar, oplopend van -3,0 tot -2,7 op baseline tot -1,0 tot -0,8 op maand 36. De groeiverbeteringen gingen niet gepaard met overmatige vordering van de botleeftijd, wat het toekomstig groeipotentieel in gevaar zou brengen. De voorspelde volwassen lengte (VVL) steeg van 157,7-161,0 cm op baseline tot 161,4-167,4 cm op maand 12 en 166,2-171,1 cm op maand 36.

Twee andere studies verstrekken ondersteunende gegevens. Daarin kregen patiënten een dosis van 0,3 of 0,6 mg/kg/week toegediend als dagelijkse injectie of driemaal per week, zijnde 0,029 mg/kg/dag. De gegevens over groeisnelheid en lengte-SDS waren zeer vergelijkbaar met deze in de centrale studies.

Voor 51 patiënten die een bijna-volwassen-lengte bereikten na een gemiddelde behandelingsduur van 6 jaar voor mannen en van 5 jaar voor vrouwen, was de gemiddelde bijna-volwassen-lengte-SDS -0,7 voor mannen en -1,2 voor vrouwen.

IGF-I-spiegels stegen van 43 ng/ml op baseline tot 252 ng/ml na 36 maanden, wat in de buurt komt van de normale spiegels die verwacht worden bij kinderen van deze leeftijd.

De vaakst waargenomen ongewenste effecten (AE's) in de centrale studies waren infectie, hoofdpijn, otitis media, koorts, faryngitis, rhinitis en gastro-enteritis en braken.

Groeistoornis in verband met chronische nierinsufficiëntie

Er werden twee centrale, multicentrische, gecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten met groeistoornis in verband met chronische nierinsufficiëntie (CRI). Elke studie had een behandelingsperiode van twee jaar met placeboarm, gevolgd door een open-label, ongecontroleerde verlenging waarin alle patiënten somatropine kregen. De dosis bedroeg 0,05 mg/kg/dag s.c. in beide studies. Beide studies hadden vergelijkbare resultaten.

In totaal kregen 128 patiënten somatropine tijdens de 24 maanden durende gecontroleerde fase van de 2 studies en 139 patiënten werden behandeld met somatropine in de open extensiefasen. In totaal werden 171 patiënten blootgesteld aan somatropine gedurende gemiddeld 3,5 of 2,8 jaar.

Beide studies toonden een statistisch significante stijging van de groeisnelheid vergeleken met placebo tijdens het eerste jaar (9,1-10,9 cm/jaar vs. 6,2-6,6 cm/ jaar) die licht afnam tijdens het tweede jaar (7,4-7,9 cm/ jaar vs. 5,5-6,6 cm/ jaar). Er was ook een significante stijging van de lengte-SDS bij met somatropine behandelde patiënten van -2,9 tot -2,7 bij aanvang tot -1,6 tot -1,4 op 24 maanden. De lengtetoenames bleven behouden bij de patiënten die gedurende 36 of 48 maanden behandeld werden. In totaal 58% en 65% van de met somatropine behandelde patiënten, die zich op baseline onder de normale spreiding bevonden, bereikten lengtes binnen de normale spreiding op maand 24.

De resultaten tot maand 60 tonen een aangehouden verbetering en meer patiënten bereikten lengte-SDS binnen de normale spreiding. De gemiddelde wijziging in lengte-SDS na 5 jaar behandeling benaderde 2 standaarddeviaties (SD's). Er werd een statistisch significante stijging van de gemiddelde VVL-SDS waargenomen van -1,6 of -1,7 op baseline tot -0,7 of -0,9 op maand 24. Dit bleef stijgen bij die patiënten die gedurende 36 en 48 maanden behandeld werden.

De IGF-I-spiegels die laag waren bij het begin van de studie, werden met somatropinebehandeling hersteld tot binnen de normale spreiding.

De vaakst gemelde AE's kwamen zowel voor met NutropinAq als met placebo en waren koorts, infectie, braken, toegenomen hoest, faryngitis, rhinitis en otitis media. Er was een hoge incidentie van urineweginfecties.

Groeistoornis in verband met het syndroom van Turner

Er werd een centrale, multicentrische, open-label, gecontroleerde studie uitgevoerd bij het syndroom van Turner. Patiënten kregen een s.c. dosis van 0,125 mg/kg driemaal per week of van 0,054 mg/kg/dag, waarbij beide schema's een cumulatieve weekdosis van ongeveer 0,375 mg/kg gaven. Patiënten jonger dan 11 jaar werden ook gerandomiseerd naar oestrogeenbehandeling tijdens de late (15 jaar oud) of vroege (12 jaar) adolescentie.

In totaal 117 patiënten werden met somatropine behandeld: 36 kregen somatropine 0,125 mg/kg driemaal per week en 81 patiënten kregen dagelijks 0,054 mg/kg somatropine. De gemiddelde behandelingsduur was 4,7 jaar voor de somatropine-driemaal-per-week-groep en 4,6 jaar voor de somatropine-dagelijks-groep.

De groeisnelheid steeg significant van 3,6-4,1 cm/jaar op baseline tot 6,7-8,1 cm/jaar op maand 12, tot 6,7-6,8 cm/jaar op maand 24 en tot 4,5-5,1 cm/jaar op maand 48. Dit ging gepaard met een significante stijging van de lengte-SDS van -0,1 tot 0,5 bij aanvang tot 0,0 tot 0,7 op maand 12 en tot 1,6 tot 1,7 op maand 48. Vergeleken met historische controles, gaf vroegtijdige somatropinebehandeling (gemiddelde duur van 5,6 jaar) gecombineerd met oestrogeensubstitutie op 12-jarige leeftijd aanleiding tot een volwassenlengtewinst van 5,9 cm (n=26), terwijl meisjes bij wie oestrogeen werd opgestart op 15-jarige leeftijd (gemiddelde duur van somatropinebehandeling 6,1 jaar) een gemiddelde volwassenlengtewinst van 8,3 cm hadden (n=29). De grootste verbetering in

volwassen lengte werd dus vastgesteld bij patiënten die vroegtijdige GH-behandeling kregen en oestrogenen pas kregen na de leeftijd van 14 jaar.

De vaakst gemelde AE's waren griepachtig syndroom, infectie, hoofdpijn, faryngitis, rhinitis en otitis media. Deze effecten zijn verwacht bij kinderen en waren lichte/matige AE's.

Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen

Er werden twee centrale, multicentrische, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies uitgevoerd bij patiënten met diagnose van volwassen groeihormoondeficiëntie (AGHD), de ene bij AGHD ontstaan op volwassen leeftijd (n=166) en de andere bij AGHD ontstaan op kinderleeftijd (n=64). De dosis somatropine was 0,0125 mg/kg/dag s.c. bij AGHD ontstaan op volwassen leeftijd en 0,0125 of 0,025 mg/kg/dag bij AGHD ontstaan op kinderleeftijd.

In beide studies leidde behandeling met somatropine tot significante wijzigingen vergeleken met placebo in totaal lichaams-% vet (-6,3 tot -3,6 vs. +0,2 tot -0,1), abdominaal-% vet (-7,6 tot -4,3 vs.

+0,6 tot 0,0) en totaal lichaams-% vetvrij (+3,6 tot +6,4 vs. -0,2 tot +0,2). Deze wijzigingen waren zeer significant op het tijdstip van 12 maanden in beide studies, en op het tijdstip van 24 maanden in

de studie bij AGHD ontstaan op kinderleeftijd. Op het tijdstip van 12 maanden was het percentage wijziging hoger in de studie bij AGHD ontstaan op kinderleeftijd dan in de studie bij AGHD ontstaan op volwassen leeftijd. Er werden geen significante wijzigingen in botmineraaldichtheid (BMD) waargenomen bij patiënten met AGHD ontstaan op volwassen leeftijd, maar in de studie bij AGHD ontstaan op kinderleeftijd vertoonden alle groepen een toegenomen BMD op 24 maanden, ook al was er geen statistisch significante dosisrespons voor totale lichaams-BMD. De BMD van de lumbale wervelkolom vertoonde statistisch significante toename in beide behandelde groepen en de toename was dosisafhankelijk.

Ondersteunende gegevens van een studie bij AGHD ontstaan op volwassen leeftijd waren doorgaans in overeenstemming met die van de centrale studies, met enkele verbeteringen van de BMD.

De vaakst gemelde AE's in de twee centrale studies waren hoofdpijn, oedeem, artralgie/artrose, tenosynovitis, paresthesie en allergische reactie/rash. De incidentie van deze AE's was ook hoog in de placebogroepen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische eigenschappen van NutropinAq zijn alleen bij gezonde volwassen mannen onderzocht.

Algemene eigenschappen

Absorptie: De absolute biologische beschikbaarheid van recombinant menselijk groeihormoon na subcutane toediening is ongeveer 80 %.

Distributie: Uit dieronderzoek met somatropine is gebleken dat groeihormoon zich lokaliseert in sterk doorbloede organen, vooral in lever en nieren. Tijdens steady state is het distributievolume van somatropine bij gezonde volwassen mannen ongeveer 50 ml/kg lichaamsgewicht, waarmee het serumvolume wordt benaderd.

Biotransformatie: Zowel van de lever als de nieren is aangetoond dat dit belangrijke eiwitkataboliserende organen zijn voor groeihormoon. Uit onderzoek met dieren komen aanwijzingen naar voren dat de nier het belangrijkste orgaan voor de klaring is. Groeihormoon wordt in de glomerulus uitgefilterd en in de proximale tubuli teruggedesorbeerd. Daarna wordt het in de niercellen gesplitst in de aminozuren waaruit het is opgebouwd; deze keren daarna in de systemische circulatie terug.

Eliminatie: Na een subcutane bolustoediening bedraagt de gemiddelde terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van somatropine ongeveer 2,3 uur. Na intraveneuze bolustoediening van somatropine bedraagt de gemiddelde terminale halfwaardetijd $t_{1/2\beta}$ of $t_{1/2\gamma}$ ongeveer 20 minuten en van de gemiddelde klaring wordt gerapporteerd dat deze in het bereik van 116 - 174 ml/u/kg ligt.

De beschikbare gegevens in de literatuur bevatten aanwijzingen dat de klaring van somatropine bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar is.

Bijzondere patiëntengroepen

Informatie over de farmacokinetiek van somatropine bij oudere en pediatrische patiënten, in verschillende rassen of geslachten en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is onvolledig.

Pediatrische patiënten

Beschikbare literatuurgegevens geven aan dat de klaring van somatropine vergelijkbaar is bij volwassenen en kinderen.

Oudere patiënten

Beperkte literatuurgegevens geven aan dat de plasmaklaring en gemiddelde *steady-state* plasmaconcentratie van somatropine waarschijnlijk niet anders is bij jonge en oudere patiënten.

Ras

Gerapporteerde waarden van halfwaardetijden van endogeen GH bij normale, volwassen, zwarte mannen verschillen niet van de gemeten waarden bij normale, volwassen, blanke mannen. Er zijn geen gegevens voor andere rassen beschikbaar.

Groeihormoondeficiëntie

Bij volwassen en pediatrische patiënten met groeihormoondeficiëntie is de klaring en de gemiddelde terminale halfwaardetijd $t_{1/2}$ van somatropine vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

Bij kinderen en volwassenen met chronisch nierfalen en een nierziekte in het eindstadium is de klaring meestal afgenomen ten opzichte van gezonde personen. De productie van endogeen groeihormoon kan bij sommige personen met een nierziekte in het eindstadium eveneens toenemen. Er is echter geen accumulatie van somatropine gerapporteerd bij kinderen met chronisch nierfalen of een nierziekte in het eindstadium die een dosering ontvingen volgens het huidige regime.

Syndroom van Turner

Uit beperkte gepubliceerde gegevens voor exogeen toegediend somatropine komen aanwijzingen naar voren dat absorptie en eliminatiehalfwaardetijd en tijdstip van maximale concentratie t_{max} bij Turnerpatiënten vergelijkbaar zijn met de waargenomen waarden zowel bij normale populaties als bij populaties met groeihormoondeficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen werd een afname van de somatropineklaring geconstateerd. De klinische betekenis van deze afname is onbekend.

Geslacht

Er werden geen geslacht-specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd met NutropinAq. De beschikbare literatuur geeft aan dat de farmacokinetiek van somatropine vergelijkbaar is voor mannen en vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Carcinogeen potentieel

Er werd geen onderzoek verricht naar de carcinogeniciteit en genotoxiciteit van NutropinAq. Studies op het gebied van genotoxiciteit met andere recombinante groeihormoonbereidingen duiden niet op genmutatie in bacteriële reverse mutatie tests, chromosomale schade in humane lymfocyten en muizenbeenmergcellen, genconversie in gist of ongeplande DNA-synthese in humane carcinoomcellen. In carcinogeniciteit studies, die biologisch recombinant actief groeihormoon onderzochten bij ratten en muizen, werd geen toegenomen incidentie van tumoren aangetoond.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er werd geen conventioneel reproductieonderzoek uitgevoerd.

Van somatropine is bekend dat het gepaard gaat met remming van de reproductie bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij doses van 3 IE/kg/dag (1 mg/kg/dag) of hoger, met verminderde copulatie- en conceptiecijfers, langere of afwezige oestrus. Dit geldt ook voor doseringen van 10 IE/kg/dag (3,3 mg/kg/dag).

Langdurige behandeling van apen tijdens de zwangerschap en gedurende de lactatie en ook van pasgeboren dieren tot in de periodes van adolescentie, geslachtsrijpheid en voortplanting wezen niet op belangrijke verstoringen van vruchtbaarheid, zwangerschap, baring, zogen of van de ontwikkeling van de nakomelingen.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectbeoordeling)

In de voorgestelde indicaties valt niet te verwachten dat somatropine aanleiding geeft tot een onaanvaardbaar risico voor het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Vloeibaar fenol
Polysorbaat 20
Natriumcitraat
dihydraat Anhydrisch
citroenzuur Water voor
injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2°C - 8°C.

Microbiologisch gezien kan het product, als het is geopend, maximum 28 dagen bij 2°C - 8°C worden bewaard. NutropinAq is ontwikkeld om dagelijks aan een bepaalde periode (maximum één uur) buiten de koelkast te weerstaan.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking houden.

Voor de bewaring van het geneesmiddel tijdens het gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml oplossing in een patroon (glas type I), afgesloten met een stop (butylrubber) en een (rubber) sluiting.

Verpakkingen met 1, 3 en 6 patronen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik en verwerking

NutropinAq wordt geleverd als een multidosisoplossing. Als de oplossing vlokkelig is, zodra deze uit de koelkast is gehaald, mag de inhoud niet worden geïnjecteerd. Voorzichtig omzwenken. Niet krachtig schudden, aangezien dit het eiwit kan denatureren.

NutropinAq mag alleen samen met de NutropinAq Pen worden gebruikt. Maak de rubber afsluiting van de NutropinAq met alcohol of een desinfecteermiddel schoon om besmetting van de inhoud door micro-organismen die door herhaald insteken van de naald mogelijk worden ingebracht te voorkomen. Het verdient aanbeveling NutropinAq met steriele wegwerpnaalden toe te dienen.

Met de NutropinAq Pen kan een minimumdosis van 0,1 mg tot een maximumdosis van 4,0 mg in stappen van 0,1 mg worden toegediend.

Een patroon die zich in de pen bevindt, mag tussen injecties door niet verwijderd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2001
Datum van laatste verlenging: 16 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD/MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Genentech Inc.
1 DNA Way South San Francisco
CA 94080-4990
Verenigde Staten Van Amerika

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

IPSEN PHARMA BIOTECH SAS
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental no 402
83870 Signes
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Geneesmiddelenbewakingssysteem**

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:
DOOS - 1 PATROON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), oplossing voor injectie
Somatropine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een ml bevat 5 mg somatropine
Een patroon bevat 10 mg (30 IE) somatropine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere bestanddelen: natriumchloride, vloeibaar fenol, polysorbaat 20, natriumcitraat dihydraat, anhydrisch citroenzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 patroon met 2 ml oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening gebruiken binnen 28 dagen bij 2°C – 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking houden.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2°C - 8°C.

Microbiologisch gezien kan het product, als het is geopend, maximaal 28 dagen bij 2°C - 8°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/164/003 1 patroon

EU/1/00/164/004 3 patronen

EU/1/00/164/005 6 patronen

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

NutropinAq 10 mg/2 ml

17 UNIEK IDENTIFICATIENKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:
{DOOS - 3 PATRONEN}**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), oplossing voor injectie
Somatropine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een ml bevat 5 mg somatropine.
Een patroon bevat 10 mg (30 IE) somatropine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere bestanddelen: natriumchloride, vloeibaar fenol, polysorbaat 20, natriumcitraat dihydraat, anhydrisch citroenzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 patronen met 2 ml oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening, gebruiken binnen 28 dagen bij 2°C – 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking houden.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2°C - 8°C.

Microbiologisch gezien kan het product, als het is geopend, maximaal 28 dagen bij 2°C - 8°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/164/003 1 patroon

EU/1/00/164/004 3 patronen

EU/1/00/164/005 6 patronen

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIENKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD
{DOOS - 6 PATRONEN}**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), oplossing voor injectie
Somatropine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een ml bevat 5 mg somatropine.
Een patroon bevat 10 mg (30 IE) somatropine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere bestanddelen: natriumchloride, vloeibaar fenol, polysorbaat 20, natriumcitraat dihydraat, anhydrisch citroenzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 patronen met 2 ml oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na eerste opening, gebruiken binnen 28 dagen bij 2°C – 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking houden.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2°C - 8°C.

Microbiologisch gezien kan het product, als het is geopend, maximaal 28 dagen bij 2°C - 8°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/164/003 1 patroon

EU/1/00/164/004 3 patronen

EU/1/00/164/005 6 patronen

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIENKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
-----------	---

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**
{BLISTERVERPAKKING}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), oplossing voor injectie
Somatropine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Ipsen Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Bewaren in de koelkast.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINE VERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**
{PATTERN}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

NutropinAq 10 mg/2 ml
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 IE), oplossing voor injectie. Somatropine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NutropinAq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u NutropinAq niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u NutropinAq?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u NutropinAq?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NutropinAq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NutropinAq bevat somatropine, recombinant groeihormoon dat lijkt op menselijk, natuurlijk groeihormoon, zoals uw lichaam dat aanmaakt. Recombinant betekent dat het buiten het lichaam is gemaakt door een speciaal proces. Groeihormoon (GH) is een chemische boodschapperstof die wordt gemaakt door een kleine klier in uw hersenen, die de hypofyse genoemd wordt. Bij kinderen geeft GH het lichaam de boodschap dat het moet groeien en helpt het bij de normale botontwikkeling. Tijdens het volwassen leven helpt GH een normale lichaamsvorm en stofwisseling te behouden. IGF-IIIGF-I

Bij kinderen wordt NutropinAq gebruikt:

- als uw lichaam niet genoeg groeihormoon maakt en u daardoor niet genoeg groeit.
- als u het syndroom van Turner hebt. Het syndroom van Turner is een genetische afwijking bij meisjes (er zijn geen vrouwelijk(e) geslachtschromosoom/geslachtschromosomen) waardoor de groei wordt geremd.
- als uw nieren als gevolg van beschadiging niet meer normaal kunnen werken en dat een weerslag heeft op uw groei.

Bij volwassenen wordt NutropinAq gebruikt:

- als uw lichaam niet genoeg groeihormoon maakt als volwassene. Dit kan ontstaan tijdens het volwassen leven of voortbestaan sinds uw kinderjaren.

Voordelen van gebruik van dit geneesmiddel

Bij kinderen helpt dit geneesmiddel het lichaam te groeien en de botten normaal te ontwikkelen. Bij volwassenen helpt dit geneesmiddel een normale lichaamsvorm en stofwisseling te behouden, bijvoorbeeld het vetgehalte en het bloedsuikergehalte.

2. Wanneer mag u NutropinAq niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Bij kinderen als de botgroei al gestopt is.
- Als u een actieve tumor (kanker) hebt. Vertel uw arts indien u een actieve tumor hebt of hebt gehad. Tumoren moeten inactief zijn en u moet uw anti-tumorbehandeling beëindigd hebben alvorens de behandeling met NutropinAq te starten.
- Als u complicaties hebt na een zware operatie (openhartchirurgie of buikoperatie), meervoudig trauma, acuut falende ademhaling of soortgelijke omstandigheden.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Als u last krijgt van veranderingen van het gezichtsvermogen, als u vaak hoofdpijn of hevige hoofdpijn hebt, samen met misselijkheid of braken, vooral bij het begin van de behandeling, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kunnen verschijnselen zijn van een tijdelijke drukstijging in de hersenen (intracraniele hypertensie).
- Als tijdens de groei hinken of pijn in de heup of knie ontstaat, vraag dan uw arts om advies.
- Als u een kromming van de ruggengraat vaststelt (scoliose), dan zult u vaak door uw arts gecontroleerd moeten worden, omdat scoliose kan verergeren bij kinderen die snel groeien.
- Uw arts zal u regelmatig controleren op hoge bloedsuikerwaarden (hyperglycaemie) tijdens behandeling met NutropinAq. Als u behandeld wordt met insuline, is het mogelijk dat uw arts uw dosis insuline moet aanpassen. Als u diabetes hebt en ernstige/ergere oogziekte in verband met diabetes, dient u niet behandeld te worden met NutropinAq.
- Uw arts moet regelmatig de werking van uw schildklier controleren en indien nodig een gepaste behandeling voorschrijven. Als uw schildklier te traag werkt en u daardoor te weinig schildklierhormoon hebt (hypothyreoïdie) dan moet dat behandeld worden voordat u start met NutropinAq. Als uw hypothyreoïdie niet behandeld wordt, kan dat de werking van NutropinAq remmen.
- Als u substitutiebehandeling met glucocorticoïden krijgt, dan moet u regelmatig uw arts raadplegen omdat het mogelijk is dat uw dosis glucocorticoïden aangepast moet worden.
- Als u in het verleden een tumor (kanker) hebt gehad, in het bijzonder een tumor in de hersenen, moet uw arts daar bijzondere aandacht aan schenken en u regelmatig onderzoeken op een mogelijke terugkeer van de tumor.
- Een klein aantal patiënten met tekort aan groeihormoon die behandeld werden met groeihormoon, kregen leukemie (bloedkanker). Het is echter niet bewezen dat er een verband bestaat tussen oorzaak en effect met groeihormoonbehandeling.
- Als u een niertransplantatie krijgt, dan moet de behandeling met NutropinAq gestopt worden.
- Als u complicaties hebt na een zware operatie (openhartchirurgie of buikoperatie), meervoudig trauma, acuut falende ademhaling of soortgelijke omstandigheden, dan moet uw arts beslissen of het veilig is om de behandeling met NutropinAq voort te zetten.
- Er kan een hoger risico zijn op ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), wat ernstige pijn in de buik en rug veroorzaakt. Neem contact op met uw arts als u of uw kind buikpijn krijgt na inname van NutropinAq.
- Als u Prader-Willi-syndroom hebt, mag u niet behandeld worden met NutropinAq, tenzij u te weinig groeihormoon hebt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NutropinAq nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Als u substitutiebehandeling met glucocorticoïden krijgt, dan kan dit het effect van NutropinAq op

de groei verminderen. U moet regelmatig uw arts raadplegen omdat het mogelijk is dat uw dosis glucocorticoïden aangepast moet worden.

- Als u behandeld wordt met insuline, is het mogelijk dat uw arts uw dosis insuline moet aanpassen.
- Als u behandeld wordt met geslachtshormonen, geneesmiddelen tegen epilepsie of ciclosporine, vraag dan uw arts om advies.
- Als bij u werd vastgesteld dat uw bijniere onvoldoende werken tijdens behandeling met NutropinAq, dan moet u behandeld worden met steroïden. Als u al behandeld wordt vanwege onvoldoende werking van uw bijniere, dan is het mogelijk dat uw dosis steroïden aangepast moet worden.

Vertel uw arts of apotheker, in het bijzonder als u de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Het is mogelijk dat uw arts de dosering van NutropinAq of van de andere geneesmiddelen moet aanpassen:

- Oraal in te nemen oestrogenen of andere geslachtshormonen.

Zwangerschap en borstvoeding

Stop met het gebruik van NutropinAq als u zwanger bent.

Voorzichtigheid is geboden bij borstvoeding tijdens behandeling met NutropinAq.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Er werd geen effect op de rijvaardigheid of het gebruik van machines vastgesteld tijdens gebruik van NutropinAq.

NutropinAq is nagenoeg “natriumvrij”

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per patroon, d.i. nagenoeg “natriumvrij”.

3. Hoe gebruikt u NutropinAq?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Behandeling met NutropinAq moet gebeuren onder regelmatige begeleiding van een arts die ervaring heeft met tekort aan groeihormoon.

Uw arts zal bepalen hoeveel NutropinAq moet worden toegediend. Wijzig de hoeveelheid niet zonder uw arts te raadplegen.

De aanbevolen dosering is:

Bij kinderen met een tekort aan groeihormoon:

0,025 - 0,035 mg/kg lichaamsgewicht als dagelijkse injectie onder de huid (subcutane injectie).

Bij meisjes met syndroom van Turner:

Tot 0,05 mg/kg lichaamsgewicht als dagelijkse injectie onder de huid (subcutane injectie).

Bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie:

Tot 0,05 mg/kg lichaamsgewicht als dagelijkse injectie onder de huid (subcutane injectie). U kunt uw behandeling met NutropinAq voortzetten tot het moment van niertransplantatie.

Bij volwassenen met een tekort aan groeihormoon:

Lage aanvangsdoses van 0,15 - 0,3 mg als dagelijkse injectie onder de huid (subcutane injectie). Daarna kan de arts uw dosis verhogen op basis van hoe u op de behandeling reageert. De uiteindelijke

dosis is zelden hoger dan 1,0 mg/dag. Normaal gezien moet u de laagste, werkzame dosis krijgen.

Behandeling met NutropinAq is een langdurige behandeling. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

Hoe dient u NutropinAq toe?

Uw arts zal bepalen hoeveel NutropinAq moet worden toegediend. U moet NutropinAq dagelijks onder de huid injecteren (subcutane injectie). Het is belangrijk dat u dagelijks wisselt van plaats van injectie om beschadiging van de huid te vermijden.

NutropinAq wordt geleverd als een multidosis oplossing. Als de oplossing vlokkelig is nadat u ze uit de koelkast hebt gehaald, mag de inhoud niet worden geïnjecteerd. Voorzichtig omzwenken. Niet krachtig schudden om het eiwit niet te denatureren.

U moet de NutropinAq Pen gebruiken om NutropinAq toe te dienen. U moet voor elke injectie een nieuwe, steriele injectienaald gebruiken. Lees zorgvuldig alle instructies (op keerzijde) alvorens te starten met het gebruik van de NutropinAq Pen.

Bij het begin van de behandeling wordt aanbevolen dat een arts of verpleegkundige u de injectie geeft en u aanleert hoe de NutropinAq Pen te gebruiken. Na deze instructie kunt u zichzelf injecteren of kan de injectie u worden toegediend door een opgeleide verzorger.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van NutropinAq hebt geïnjecteerd dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts voor advies. Als u te veel NutropinAq hebt geïnjecteerd, dan kan uw bloedsuikergehalte dalen en te laag worden om daarna te hoog te worden (hyperglycaemie).

Als u over een lange periode (jaren) te veel NutropinAq injecteert, dan kunnen bepaalde delen van uw lichaam te veel gaan groeien, zoals uw oren, neus, lippen, tong en kaakbeen (gigantisme en/of acromegalie).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een gemiste dosis in te halen. Ga de volgende dag door met uw gebruikelijke dosering en vertel uw arts bij uw volgende afspraak.

Als u stopt met het gebruik van NutropinAq

Vraag uw arts om advies voordat u stopt met NutropinAq. Als u te vroeg of te lang stopt met NutropinAq dan zullen de resultaten niet zijn zoals verwacht.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel uw arts onmiddellijk als u een wijziging of versnelde groei van moedervlekken (melanocytair naevus) merkt. In geval van een tumor of van terugkomen van een eerdere tumor (bevestigd door uw arts) dan moet de behandeling met NutropinAq onmiddellijk gestopt worden. Deze bijwerking komt soms voor en kan tot 1 op 100 patiënten treffen.

Vertel uw arts onmiddellijk als u last krijgt van veranderingen van het gezichtsvermogen, als u vaak hoofdpijn of hevige hoofdpijn hebt, samen met misselijkheid of braken. Dit kunnen verschijnselen zijn van een tijdelijke drukstijging in de hersenen (intracraniele hypertensie). Als u intracraniele hypertensie hebt, kan uw arts beslissen om de behandeling met NutropinAq tijdelijk te verminderen of onderbreken. De behandeling kan hervat worden van zodra de episode voorbij is. Deze bijwerking komt zelden voor en kan tot 1 op 1.000 patiënten treffen.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op 10 personen treffen)

Gezwellen handen en voeten door vochtophoping (perifeer oedeem) soms samengaan met plaatselijke spierpijn (myalgie) en gewrichtspijn (artralgie). Deze bijwerkingen komen meestal voor bij volwassenen bij het begin van de behandeling en zijn van korte duur. Oedeem werd vaak gemeld bij kinderen.

Vaak (kan maximaal 1 op 10 personen treffen)

Te trage werking van de schildklier, wat leidt tot een tekort aan schildklierhormoon (hypothyreoïdie). Als uw hypothyreoïdie niet behandeld wordt, kan dat de werking van NutropinAq remmen. Uw arts moet regelmatig de werking van uw schildklier controleren en indien nodig een gepaste behandeling voorschrijven.

Verminderde opname van suiker (glucose) uit uw bloed, waardoor te hoge bloedsuikerwaarden (hyperglycaemie) ontstaan. Uw arts moet u controleren op verschijnselen daarvan tijdens uw behandeling met NutropinAq. Als u behandeld wordt met insuline is het mogelijk dat uw arts uw dosis insuline moet aanpassen.

Zwaktegevoel (asthenie) en verhoogde spierspanning (hypertonie)

Pijn, bloeding, bloeditstorting, huiduitslag en jeuk ter hoogte van de toedieningsplaats. Dit kan vermeden worden door de juiste injectietechniek toe te passen en de toedieningsplaats af te wisselen.

Bij sommige patiënten ontstaan antilichamen (een soort eiwit dat het lichaam aanmaakt) tegen somatotropine. Patiënten bij wie deze antilichamen werden gevonden, ondervonden geen groeihinder.

Soms (kan maximaal 1 op 100 personen treffen)

Minder rode bloedcellen in het bloed (anemie), lage bloedsuikerwaarde (hypoglycaemie) en hogere fosfaatconcentraties (hyperfosfatemie).

Persoonlijkheidsveranderingen of abnormaal gedrag.

Aanhoudend stekend of brandend gevoel, pijn en/of gevoelloosheid van de palm van de hand als gevolg van inklemming van een zenuw ter hoogte van de pols (carpaletunnelsyndroom).

Snelle onwillekeurige oogbewegingen (nystagmus), zwelling van de oogzenuw in het oog (papiloedeem), dubbelzien (diplopie), hoofdpijn, slaperigheid en draaiduizeligheid.

Snelle hartslag (tachycardie) en hoge bloeddruk (hypertensie).

Braken, maagpijn, winderigheid (flatulentie) en misselijkheid.

Gevoelige en droge huid (exfoliatieve dermatitis), gewijzigde huiddikte, overmatige haargroei op het gezicht en lichaam (hirsutisme), netelroos (urticaria).

Kromming van de ruggengraat (scoliose). Als u scoliose hebt, dan moet regelmatig gecontroleerd worden of de kromming verergert.

Botstoornis waarbij het bovenbeen (dijbeen of femur) uit de heupkom glijdt (epiphysiolysis capitis femoris). Dit komt doorgaans voor bij patiënten die snel groeien. Bij patiënten met hormonale stoornissen ontstaat gemakkelijker epiphysiolysis capitis femoris.

Verminderde spieromvang (spieratrofie), gewrichtspijn (artralgie) en botpijn.

Moeilijkheden om de plas op te houden (urine-incontinentie), vaak moeten plassen (pollakisurie) en veel moeten plassen (polyurie).

Bloedverlies uit de baarmoeder (uteriene bloeding), afscheiding uit de vagina en borstgroei

(gynaecomastie).

Plaatselijk verlies/toename van vet onder de huid (lipodystrofie, atrofie/hypertrofie ter hoogte van de toedieningsplaats).

Vergrote neusamandelen, met vergelijkbare symptomen als vergrote amandelen (zie zelden).

Zelden (kan maximaal 1 op 1.000 personen treffen)

Verhoogde bloedsuikerwaarden (hyperglycaemie, diabetes mellitus). Diabetes mellitus kan aanleiding geven tot meer plassen, dorst en honger. Vertel uw arts als u een van deze symptomen hebt.

Vergrote amandelen kunnen aanleiding geven tot snurken, moeilijk ademen of slikken, korte onderbreking van de ademhaling tijdens het slapen (slaapapneu) of vocht in het oor en ook oorinfecties. Vertel uw arts als u daar veel last van hebt.

Abnormaal zinderend of prikkend gevoel of gevoelloosheid (paresthesie), abnormale botontwikkeling, ziekte die de vordering van de botgroei verstoort (osteochondrose) en spierzwakte.

Andere zeldzame bijwerkingen van behandeling met NutropinAq zijn jeuk over het hele lichaam, huiduitslag, troebel zien, gewichtstoename, draaierigheid, diarree, gezwollen gezicht, moeheid, pijn, koorts, depressie en slaapmoeilijkheden (insomnia).

Indicatiespecifieke bijwerkingen gezien tijdens klinische onderzoeken

Bij kinderen met groeihormoontekort werden vaak hersentumoren (centraal zenuwstelsel) gemeld. Van de 236 patiënten die deelnamen aan de klinische studies hadden 3 patiënten een tumor van het centraal zenuwstelsel. Van de 3 patiënten met een tumor van het centrale zenuwstelsel, kregen 2 patiënten een terugkerend medulloblastoom en 1 patiënt een histiocytoom. Zie ook de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

Meisjes met het syndroom van Turner meldden vaak overmatige bloeding tijdens menstruatie. Kinderen

met chronische nierinsufficiëntie meldden vaak ontsteking van het buikvlies (peritonitis), botnecrose en verhoogde bloedspiegels van creatinine. Zij lopen een groter risico op een toegenomen hersendruk (intracranieële hypertensie), waarbij het risico het grootst was aan het begin van de behandeling. De incidentie bij kinderen met organische groeihormoondeficiëntie en het syndroom van Turner is echter ook verhoogd.

Volwassenen met groeihormoondeficiëntie meldden vaak abnormale tintelende, prikkende of verdoofde gewaarwordingen (paresthesie), abnormaal hoge bloedglucosespiegels, te veel lipiden (vetten) in het bloed, slapeloosheid, gewrichtsaandoeningen, artrose (degeneratieve gewrichtsaandoening), spierzwakte, rugpijn, pijn in de borst en zwelling van de borsten (gynaecomastie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u NutropinAq?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de patroon en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.
De blisterverpakking in de buitenverpakking houden.

Na het eerste gebruik kan de patroon tot 28 dagen bij 2°C - 8°C worden bewaard. De in gebruik zijnde patroon niet tussen injecties door uit de NutropinAq Pen verwijderen.

Gebruik NutropinAq niet, als u constateert dat de oplossing vlokkelig is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is somatropine*.

* Somatropine is een humaan groeihormoon geproduceerd in *Escherichia coli* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, vloeibaar fenol, polysorbaat 20, natriumcitraat dihydraat, anhydrisch citroenzuur en water voor injecties.

Hoe ziet NutropinAq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NutropinAq is een oplossing voor injectie (in een patroon (10 mg/2 ml) - verpakkingsgrootte van 1, 3 of 6). De oplossing voor meervoudig gebruik is helder en kleurloos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija

Ipsen Pharma pārstāvniecība

Tel: +371 676 22233

България

Biomas 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 7003305

**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 51 55 810

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

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

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

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

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

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

Slovenija
Biomapas UAB
Tel: + 370 37 366307

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

NutropinAq Pen **instructies voor gebruik samen met NutropinAq**

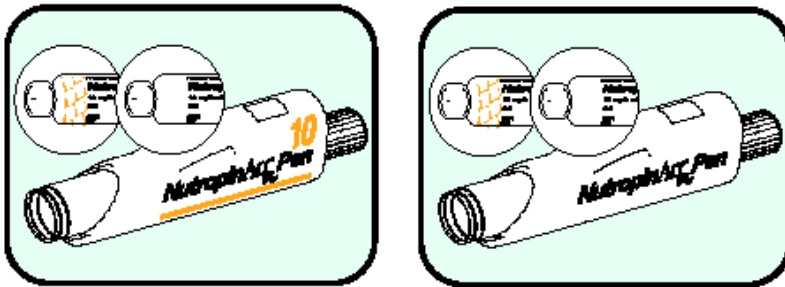
INJECTEER HET GENEESMIDDEL UITSLUITEND NADAT U MET UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE DE JUISTE TECHNIEK GOED HEEFT GEOEFEND.

Let op:

Lees de onderstaande aanwijzingen zorgvuldig alvorens de NutropinAq Pen te gebruiken. Wij raden u ook aan uw arts of verpleegkundige om een demonstratie te vragen.

De NutropinAq Pen mag alleen gebruikt worden met NutropinAq patronen (uitsluitend voor subcutaan gebruik).

Op de afbeeldingen hieronder ziet u dat de NutropinAq Pen en de patronen beschikbaar zijn in twee uitvoeringen (met of zonder bijkomende gele kleur). De werking van de pen en de inhoud van de patronen zijn gelijk voor beide uitvoeringen. Beide uitvoeringen van de NutropinAq patroon kunnen worden gebruikt met beide uitvoeringen van de NutropinAq Pen.



Gebruik alleen de door uw arts of verpleegkundige aanbevolen pennaalden.

De doseerschaal naast het venster van de patroonhouder mag niet worden gebruikt voor het afmeten van doses. Hij mag alleen worden gebruikt om de in de patroon achtergebleven dosis te schatten. Raadpleeg altijd het LCD-scherm (Liquid Crystal Display), en niet de klikgeluiden, voor het instellen van een injectie met NutropinAq. Door de klikgeluiden wordt enkel bevestigd dat de zwarte doseerknop is verplaatst.

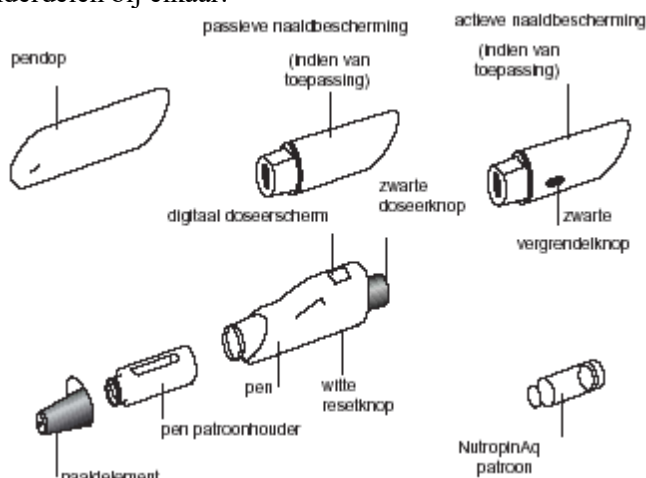
Bewaar de pen en patronen altijd op een schone, veilige plaats in de koelkast op een temperatuur van 2°C - 8°C en buiten het bereik en het zicht van kinderen. Tegen fel licht beschermen. Neem de NutropinAq Pen mee in een koeltas, als u op reis gaat. NutropinAq is zodanig gemaakt dat deze dagelijks korte tijd (maximaal één uur) buiten de koelkast goed blijft. Vermijd ruimten waar een extreme temperatuur heerst. Kijk voor gebruik op de patroon wat de uiterste gebruiksdatum is.

Neem de onderstaande veiligheidsmaatregelen om de verspreiding van ziektekiemen te voorkomen:

- Was vóór gebruik van de pen uw handen grondig met water en zeep.
- Reinig de rubber sluiting van de patroon met een alcoholdepper of een wattenprop gedrenkt in alcohol.
- Raak nooit de rubber sluiting van de patroon aan.
- Als u per ongeluk de rubber sluiting heeft aangeraakt, reinig deze dan met een alcoholdepper.
- Gebruik dezelfde naald niet bij meer dan één persoon.
- Gebruik naalden slechts éénmaal.

Onderdelen van de NutropinAq Pen:

De onderstaande onderdelen zijn nodig voor het geven van een injectie. Breng vóór gebruik al deze onderdelen bij elkaar.

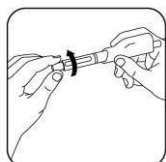


De NutropinAq patroon en Pen worden afzonderlijk geleverd.

Deel I: Voorbereiding en injectie

Volg de aanwijzingen in dit hoofdstuk, als u de pen voor het eerst gebruikt of een leeg patroon vervangt.

Controleer vóór gebruik alle nieuwe patronen. Soms bevat de NutropinAq-oplossing na bewaring in de koelkast kleine, kleurloze deeltjes. Dit is niet ongebruikelijk voor oplossingen die eiwitten als NutropinAq bevatten, en het tast de werkzaamheid van het product niet aan. De patroon op kamertemperatuur laten komen en voorzichtig omzwenken. Niet schudden. Als de oplossing troebel is of vaste deeltjes bevat, mag de patroon niet worden gebruikt. Breng de patroon terug naar uw apotheker of behandelend arts.

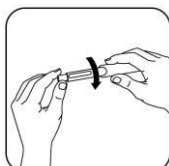


1. Verwijder de groene pendop en schroef de patroonhouder los van de pen. Verwijder zo nodig de lege patroon en werp deze op gepaste wijze weg.

2. Druk op de witte resetknop.



3. Draai de zwarte doseerknop linksom terug naar zijn beginstand tot hij niet verder kan. (Zie afbeelding.) Draai de doseerknop vervolgens rechtsom tot de eerste klikstand (ca. $\frac{1}{4}$ slag) is bereikt. Hierdoor wordt de duwstaaf van de zuiger weer in de beginstand gebracht. Als dit wordt nagelaten wanneer de doseerknop voor het eerst wordt ingedrukt, zal NutropinAq worden verspild of kan de patroon barsten.



4. Plaats de patroon in de patroonhouder en schroef de patroonhouder daarna weer op de pen. (Niet de rubber sluiting aanraken.)

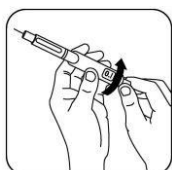
5. Verwijder de papieren afsluiting van een nieuw naaldelement en schroef dit element op de patroonhouder.

6. Verwijder voorzichtig beide beschermkapjes van de naald door er voorzichtig aan te trekken. Gooi het grootste beschermkapje niet weg, omdat het later zal worden gebruikt om de naald op gepaste wijze te verwijderen en weg te werpen.



7. Tik, terwijl u de pen met de naald omhooggericht vasthoudt, voorzichtig tegen de patroonhouder om eventuele luchtbelletjes naar de bovenkant te verplaatsen. Druk, terwijl u de pen nog steeds rechtop houdt, op de zwarte doseerknop tot hij met een klik op zijn plaats is. Er hoort nu een druppel oplossing te verschijnen.

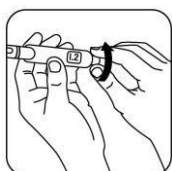
Wees geduldig. Als er binnen een paar seconden geen geneesmiddel verschijnt, moet u wellicht opnieuw op de resetknop drukken.



8. Als er geen druppel geneesmiddel verschijnt, druk dan opnieuw op de witte resetknop. Draai nu de zwarte doseerknop rechtsom (zie afbeelding) tot u één klik (0,1 mg) heeft gehoord. Als u per ongeluk te ver heeft gedraaid, ga dan één klik (0,1 mg) terug.

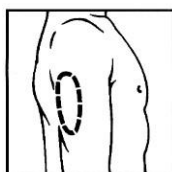
9. Druk, terwijl u de pen nog steeds rechtop houdt, opnieuw op de zwarte doseerknop en kijk of er uit de naaldpunt een druppel geneesmiddel verschijnt. Herhaal de stappen 8 en 9 tot dit is gebeurd.

10. Druk op de witte resetknop.

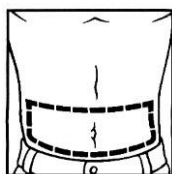


11. Stel de benodigde dosis in door aan de zwarte doseerknop te draaien. Als u door draaien niet de volledige dosis kunt krijgen, begin dan met een nieuwe patroon (zoals beschreven in Deel I) of injecteer de deeldosis en begin dan met een nieuwe patroon (zoals beschreven in Deel I) om het resterende deel van de dosis toe te dienen. Uw arts of verpleegkundige zal u de procedure uitleggen die voor het toedienen van de laatste dosis in de patroon moet worden gevolgd.

Maak de injectieplaats klaar door te ontsmetten met een prop watten gedrenkt in een antiseptisch middel. Injectieplaatsen zijn de bovenarmen, de buik en de bovenkant van de dijen. Wissel de injectieplaats af om ongemak te voorkomen. Ook al heeft een bepaalde plaats uw voorkeur, dan moet u toch de injectieplaats afwisselen.



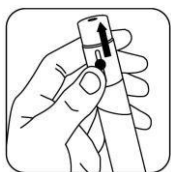
Bovenarm



Buik



Dijen



12. Als u de passieve bescherming (of geen bescherming) gebruikt, ga dan over op stap 13. Als u de actieve bescherming gebruikt, schuif de bescherming dan op de pen en druk tegen de twee zwarte vergrendelknoppen op de naaldbescherming in de richting van de top.

13. Plaats de top van de pen op de schoongemaakte injectieplaats en duw de naald in de huid door de pen omlaag te drukken tot het schild volledig is ingedrukt. Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u dit moet doen. Nu bent u klaar om de dosis toe te dienen. Druk op de zwarte doseerknop. De doseerknop 5 seconden ingedrukt houden na het uitdrukken van de dosis en trek de pen dan uit de huid. Er kan een druppel bloed verschijnen. Doe een pleister op de injectieplaats, indien gewenst.

14. Trek de naaldbescherming van de pen (indien u er een heeft gebruikt) en leg het grootste beschermkapje van de naald op een vlak oppervlak. Schuif de naald naar binnen om hem op te pakken en druk het kapje volledig omlaag over de naald. Schroef de naald los en werp hem op gepaste wijze weg. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoe u voor injectie gebruikte artikelen kunt wegwerpen. De naaldcontainer altijd buiten het bereik van kinderen bewaren.

15. Plaats de pendop op de pen en stop de pen terug in de bijbehorende doos met de zwarte doseerknop ingedrukt. U moet de pen altijd in een koelkast bewaren. De patroon niet tussen injecties door verwijderen. **NIET IN EEN VRIEZER BEWAREN.**

Gebruik voor volgende injecties met de NutropinAq Pen een nieuwe naald, druk op de witte resetknop en stel de dosis in.

Deel II: Bewaring en onderhoud

Volg de onderstaande tips om de NutropinAq Pen in goede staat te houden:

- Bewaar de NutropinAq Pen en patroon altijd in de koelkast en beschermd tegen licht, als u ze niet gebruikt.
- U mag de pen en patroon maximaal 45 minuten vóór gebruik uit de koelkast halen.
- Laat de NutropinAq Pen en/of patroon niet bevriezen. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voor vervanging, als de pen of patroon niet functioneert.
- Vermijd extreme temperaturen. De oplossing in de patroon is na het eerste gebruik gedurende 28 dagen stabiel, als deze bij 2°C - 8°C wordt bewaard.
- Als de pen moet worden gereinigd, dompel hem dan niet onder in water. Veeg vuil weg met een vochtige doek. Gebruik geen alcohol.
- Bij het vervangen van een nieuwe patroon moet u misschien de stappen 8 en 9 van Deel I maximaal zes keer (0,6 mg) herhalen om luchtballen te verwijderen. Mogelijk blijven kleine luchtballen achter; deze zullen geen invloed hebben op de dosis.
- De pen moet de NutropinAq bevatten die wordt gebruikt. De patroon niet tussen injecties door verwijderen.
- De NutropinAq patroon mag maximaal 28 dagen worden gebruikt.
- De NutropinAq Pen niet bewaren met de naald eraan bevestigd.
- Vermijd het gebruik van de pen naast of op andere apparatuur, want dit kan zorgen voor verhoogde elektromagnetische emissies of verminderde elektromagnetische immuniteit en zo leiden tot onjuiste werking van de pen.

Bovendien mag draagbare radiofrequentiecommunicatieapparatuur niet dichterbij 30 cm bij enig deel van de pen worden gebruikt. Anders kan dit leiden tot een verminderde werking van de pen.

Deel III: Naalden voor de NutropinAq Pen

Uw arts of verpleegkundige zal een naald aanbevelen die voor u geschikt is. Gebruik altijd de aanbevolen naalden.

Naalden uit andere gebieden of landen passen mogelijk niet op uw NutropinAq Pen. Als u naar een

bestemming buiten de Europese Unie gaat, neem dan voldoende naalden mee voor de duur van uw verblijf.

Deel IV: Vaak gestelde vragen

V: Moet ik de naald vervangen telkens wanneer ik de NutropinAq Pen gebruik?

A: Ja. Voor elke injectie moet een nieuwe naald gebruikt worden. De naald is alleen steriel bij het eerste gebruik.

V: Waar moet ik de NutropinAq Pen bewaren?

A: Wanneer de NutropinAq Pen een patroon bevat, moet hij in de bijbehorende doos in een koelkast worden bewaard. Doe de pennendoos in een koeltas, als u op reis gaat. **NIET IN EEN VRIEZER BEWAREN.**

V: Waarom moet ik het geneesmiddel in de koelkast bewaren?

A: Om de werkzaamheid te behouden.

V: Mag ik de NutropinAq Pen in een vriezer bewaren?

A: Nee. De pen en het geneesmiddel zullen door bevriezing schade ondervinden.

V: Hoelang kan ik de NutropinAq Pen en patroon buiten de koelkast bewaren?

A: Wij adviseren u dit niet langer dan één uur te doen. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoe u de pen moet bewaren.

V: Wat is de maximale dosis die in één injectie met de NutropinAq Pen kan worden toegediend?

A: Met de NutropinAq Pen kan een minimale dosis van 0,1 mg tot een maximale dosis van 4,0 mg (40 klikken) toegediend worden. Wanneer u probeert om meer dan 4 mg per keer te doseren, dan zal het geneesmiddel ofwel uit de naald geforceerd en verkwist worden, ofwel zal er overmatig druk op de patroon uitgeoefend worden, waardoor hij kan breken.

V: Kan ik de zwarte doseerknop terugdraaien, als ik te vaak heb geklikt?

A: Ja. U kunt de zwarte doseerknop terugdraaien tot het juiste getal op het LCD-scherm is verschenen.

V: Wat moet ik doen als de patroon niet meer genoeg oplossing bevat voor mijn volgende dosis?

A: Uw arts of verpleegkundige zal u uitleggen wat u moet doen met de laatste dosis in de patroon.

V: Waarom moet ik de zwarte doseerknop van de NutropinAq Pen terugdraaien telkens wanneer ik de patroon vervang?

A: Hierdoor wordt ervoor gezorgd dat de duwstaaf van de zuiger weer helemaal in de beginstand komt. Als dit wordt nagelaten, zal er vloeistof uit de naald komen wanneer een nieuw patroon in de pen wordt geplaatst.

V: Kan ik de NutropinAq Pen zonder de bescherming gebruiken?

A: Ja. De NutropinAq Pen werkt ook zonder bescherming. De bescherming kan eventueel worden gebruikt om het injecteren gemakkelijker voor u te maken.

V: Wat moet ik doen als ik de NutropinAq Pen heb laten vallen?

A: Als u de NutropinAq Pen heeft laten vallen, kijk dan of de patroon beschadigd is. U moet ook de pen controleren om te zien of de zwarte doseerknop naar behoren op en neer beweegt en of de LCD-teller werkt. Als uw patroon of pen beschadigd is, vraag uw arts of verpleegkundige dan om vervanging van de patroon of pen.

V: Hoelang kan ik de NutropinAq Pen gebruiken?

A: De NutropinAq Pen is zodanig ontworpen dat hij 24 maanden meegaat vanaf de eerste keer dat u de pen gebruikt.

V: Wat betekent een knipperende "bt" op de LCD?

A: De batterij in de NutropinAq Pen is bijna leeg. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voor een vervangingspen. De batterijen gaan gewoonlijk 24 maanden mee en gaan nog 4 weken mee nadat de „bt“ voor het eerst is gaan knipperen.

V: Wat betekent een knipperende "[=]" op de LCD ?

A: Eerste waarschuwing voor het einde van de levensduur: bij het opstarten geeft het knipperende "einde levensduur"-waarschuwingssignaal het naderende einde van de levensduur van de pen aan. Het "einde levensduur"-waarschuwingssignaal wordt weergegeven in plaats van de laatste dosis. De pen zal nog ongeveer een maand werken voordat het display permanent wordt uitgeschakeld.

V: Hoe vervang ik de NutropinAq Pen?

A: Neem contact op met uw arts of verpleegkundige, als u een onderdeel moet vervangen of als u de hele pen moet vervangen.

Voor meer informatie kunt u de lokale vertegenwoordiger contacteren. Uw lokale vertegenwoordiger en de fabrikant van NutropinAq Pen zijn dezelfde als voor het geneesmiddel, vermeld in rubriek 6 op de keerzijde.

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

CE 0459

NutropinAq is a registered trademark of Genentech, Inc.