

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Preotact 100 mikrogram, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 1,61 mg paratyreoideahormon tilsvarende 14 doser. Etter rekonstituering inneholder hver dose å 71,4 mikroliter 100 mikrogram paratyreoideahormon produsert i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til gråhvitt pulver og klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Preotact er indisert for behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for frakturer (se pkt. 5.1).

Signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer er vist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er 100 mikrogram gutt en gang daglig.

Pasienter bør få tilskudd av kalsium og vitamin D dersom inntak via kosten er lavt.

Data understøtter kontinuerlig behandling med Preotact i inntil 24 måneder (se pkt. 4.4).

Etter behandling med Preotact, kan pasientene behandles med et bisfosfonat for ytterligere økning av benmineraltettheten (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-80 ml/min). Det foreligger ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preotact bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (totalt 7-9 på Child-Pugh-skalaen). Det foreligger ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Preotact bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Preotacts sikkerhet og effekt hos pasienter under 18 år er ikke undersøkt. Det er ikke relevant å bruke Preotact i den pediatrike populasjonen for behandling av osteoporose med høy risiko for frakturer.

Eldre

Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Dosen skal tas som subkutan injeksjon i magen.

Pasienter må gis opplæring i riktig injeksjonsteknikk (se pkt. 6.6). En bruksanvisning er inkludert i pakningen for å instruere pasienter i riktig bruk av pennen.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Preotact er kontraindisert hos pasienter:

- med overfølsomhet overfor paratyreoideahormon eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt 6.1)
- som får eller tidligere har fått strålebehandling av skjelettet
- med maligniteter i skjelettet eller benmetastaser
- med eksisterende hyperkalsemi og andre forstyrrelser i metabolismen av fosfor og kalsium
- med annen metabolsk beinlidelse enn primær osteoporose (inkludert hyperparatyreoidisme og Pagets beinsykdom)
- med uavklart forhøyet benspesifikk alkalisk fosfatase
- med alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- med alvorlig nedsatt leverfunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Monitorering av pasienter i løpet av behandling

Pasienter som settes på behandling med Preotact skal monitoreres måned 1, 3 og 6 for forhøyede nivåer av serumkalsium og/eller kalsium i urin. Monitorering etter 6 måneder anbefales ikke hos pasienter som har hatt total serumkalsium innenfor de normale grenser ved 6 måneder.

Forhøyet serumkalsium er sett ved behandling med Preotact. Serumkalsiumkonsentrasjonene når maksimum mellom 6 og 8 timer etter hver dose av paratyreoideahormon og går tilbake til normalt nivå etter 20-24 timer. Derfor skal eventuelle blodprøver som tas av pasienten for monitorering av kalsiumnivåene, tas minst 20 timer etter siste injeksjon.

Tiltak ved forhøyet serumkalsium

Pasienter med vedvarende forhøyet serumkalsium (over øvre normalnivå) bør undersøkes for underliggende sykdom (f. eks. hyperparatyreoidisme). Dersom ingen underliggende sykdom finnes, skal følgende prosedyrer følges:

- Tilskudd med kalsium og vitamin D skal seponeres
- Doseringsfrekvensen for Preotact skal endres til 100 mikrogram annen hver dag
- Dersom nivåene fortsatt er forhøyede, skal behandling med Preotact stoppes og pasienten monitoreres til nivåene er normale igjen

Forsiktighet skal utvises hos

Pasienter med eksisterende hyperkalsiuri

Preotact er studert hos pasienter med tidligere hyperkalsiuri. Det var mer sannsynlig at behandling med Preotact forverret den underliggende hyperkalsiurien hos disse pasientene.

Pasienter med urolitiasis

Preotact er ikke undersøkt hos pasienter med aktiv urolitiasis. Preotact bør brukes med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller tidligere urolitiasis.

Pasienter som får hjerteglykosider

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får hjerteglykosider på grunn av risikoen for digitalisforgiftning dersom hyperkalsemi utvikles (se pkt 4.5).

Behandlingsvarighet

Studier på rotter indikerer økt forekomst av osteosarkom ved langtidsbehandling med Preotact (se pkt. 5.3). Forekomsten av osteosarkom oppsto kun ved doser som gir ≥ 27 ganger høyere systemisk eksponering enn det som er sett i mennesker som får en dose på 100 mikrogram. Inntil ytterligere kliniske data foreligger bør den anbefalte behandlingstid på 24 måneder ikke overskrides.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Paratyreoideahormon er et naturlig peptid som ikke metaboliseres av, og som ikke hemmer, hepatiske mikrosomale legemiddelmetaboliserende enzymer (f. eks. cytokrom P450 isoenzymer).

Paratyreoideahormon binder seg heller ikke til proteiner og har et lavt distribusjonsvolum. Som en konsekvens av dette forventes ikke interaksjon med andre legemidler, og ingen spesifikke interaksjonsstudier er gjennomført. Ingen potensielle legemiddelinteraksjoner ble identifisert i det kliniske programmet.

På grunn av virkningsmekanismen kan samtidig bruk av Preotact og hjerteglykosider øke faren for digitalisintoksikasjon dersom hyperkalsemi utvikles (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger ingen tilgjengelige data på bruk av paratyreoideahormon hos fertile kvinner, under graviditet og amming. Dyrestudier er utilstrekkelige angående reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Paratyreoideahormon skal ikke brukes av kvinner i fertil alder, under graviditet eller amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen episoder med svimmelhet er beskrevet hos pasienter som er behandlet med Preotact. Disse pasientene bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene har avtatt.

4.8 Bivirkninger

De følgende bivirkningsdata baseres på to placebokontrollerte studier utført på 2642 postmenopausale osteoporotiske kvinner hvor 1341 fikk paratyreoideahormon. Ca. 71,4 % av pasientene som fikk paratyreoideahormon rapporterte minst en bivirkning.

Hyperkalsemi og/eller hyperkalsiuri gjenspeiler paratyreoideahormonets kjente farmakodynamiske effekt i mage/tarmkanal, nyre og ben. Hyperkalsemi ble rapportert hos 25,3 % og hyperkalsiuri hos 39,3 % av pasientene som ble behandlet med Preotact. Hyperkalsemi var forbigående og ble rapportert mest frekvent de 3 første månedene av behandling. Dette ble håndtert ved å monitorere laboratorieverdier og bruke prespesifisert algoritme under det kliniske programmet (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Den eneste andre svært vanlige rapporterte bivirkningen var kvalme.

Tabellen nedenfor gir en oversikt over bivirkningene der forekomsten er minst 0,5 % høyere i paratyreoideahormongruppen sammenlignet med placebo. Følgende kategorier brukes for å rangere

bivirkningene etter frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $<1/1000$); og svært sjeldne ($<1/10,000$), inklusiv isolerte rapporter.

Paratyreoideahormon	
N=1341	
System organklasse	(%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	
Influenza	0,5
Stoffskifte –og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	
Hyperkalsemi	25,3
<i>Vanlige</i>	
Økt kalsium i blodet	3,1
<i>Mindre vanlige</i>	
Økt alkaliske fosfataser i blodet	0,8
Anoreksi	0,6
Økt urinsyre i blodet	0,6
Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	
Hodepine	9,3
Svimmelhet	3,9
<i>Mindre vanlige</i>	
Dysgeusi	0,8
Parosmi	0,7
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	
Palpitasjoner	1,0
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	
Kvalme	13,5
<i>Vanlige</i>	
Brekninger	2,5
Konstipasjon	1,8
Dyspepsi	1,3
Diaré	1,0
<i>Mindre vanlige</i>	
Abdominalsmarter	0,8
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Vanlige</i>	
Muskelkramper	1,1
Smerte i ekstremitet	1,1
Ryggsmerter	1,0
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Svært vanlige</i>	
Hyperkalsiuri	39,3
<i>Vanlige</i>	
Økt ratio kalsium/kreatinin	2,9

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*Vanlige*

Erytem ved injeksjonsstedet	2,6
Tretthet	1,8
Asteni	1,2

Mindre vanlige

Irritasjon ved injeksjonsstedet	0,9
---------------------------------	-----

Preotact øker urinsyrekonsentrasjonen i serum. Blant alle individer som fikk paratyreoideahormon 100 mikrogram, ble det rapportert urinsyreøkning i blod hos 8 (0,6 %) og hyperurikemi hos 5 (0,4 %). Selv om gikt, artralgi og nefrolitiasis ble rapportert som bivirkninger, er ikke sammenhengen med økning i urinsyre på grunn av administrasjon av Preotact fullstendig klarlagt.

Antistoffer mot paratyreoideahormon

Antistoffer mot paratyreoideahormon ble sett i 3 % av kvinnene som fikk Preotact sammenlignet med 0,2 % av kvinnene som fikk placebo i en stor klinisk fase III-studie. Hos kvinnene med positiv titer ble det ikke påvist hypersensitivitetsreaksjoner, allergiske reaksjoner, effekt på benmineraltetthetsrespons eller effekt på serumkalsium.

4.9 Overdosering*Tegn og symptomer*

I Preotacts kliniske program har utilsiktet overdosering vært rapportert.

Preotact har blitt gitt i enkeltdoser opp til 5 mikrogram/kg og i gjentatte doser opp til 3 mikrogram/kg/dag i 3 dager og opp til 2.5 mikrogram/kg/dag i 7 dager. Effekter som kan forventes ved overdosering er forsinket hyperkalsemi, kvalme, brekninger, svimmelhet og hodepine.

Tiltak ved overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot for Preotact. Ved mistenkt overdosering bør behandling omfatte midlertidig seponering av Preotact, monitorering av serumkalsium og adekvat støttebehandling som f. eks. væskebehandling. På grunn av Preotacts relativt korte farmakologiske virketid skal videre tiltak ikke være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsium homøostase, paratyreoideahormoner og analoger, ATC-kode: H05AA03.

Virkningsmekanisme

Preotact inneholder rekombinant humant paratyreoideahormon som er identisk med det endogene 84-aminosyrepolypeptidet i full lengde.

Paratyreoidahormonets fysiologiske effekter omfatter stimulering av bendannelse ved direkte påvirkning på bendannende celler (osteoblaster) som indirekte øker tarmabsorpsjonen av kalsium og øker den tubulære reabsorpsjonen av kalsium og utskillelsen av fosfat i nyrene.

Farmakodynamiske effekter

Paratyreoideahormonets effekt på skjelettet avhenger av systemisk eksponeringsmønster. Forbigående økning i paratyreoideahormonnivåene etter subkutan injeksjon av Preotact stimulerer dannelse av nytt ben på trabekulære og kortikale (periosteale og/eller endosteale) benoverflater ved stimulering av osteoblastisk aktivitet fremfor osteoklastisk aktivitet.

Effekt på serumkalsiumkonsentrasjoner

Paratyreoideahormon er hovedregulator for serumkalsium homeostasen. Totale serumkalsiumnivåer øker gradvis og når maksimum konsentrasjon (gjennomsnittelig økning hos 129 pasienter, 0,15 mmol/l) etter ca. 6-8 timer som en reaksjon på subkutane doser av Preotact (100 mikrogram paratyreoideahormon). Vanligvis går serumkalsiumnivåene tilbake til utgangsnivåer 24 timer etter dosering.

Basert på to placebokontrollerte studier med 2642 postmenopausale osteoporotiske kvinner, var hyperkalsemi rapportert hos 25,3 % av pasientene som ble behandlet med Preotact sammenlignet med 4,3 % hos placebobehandlede pasienter. Hyperkalsemien var forbigående og ble rapportert hyppigst i de 3 første månedene av behandlingen. Det ble håndtert i løpet av det kliniske programmet ved monitorering av laboratorieverdier og bruk av prespesifisert algoritme (se pkt. 4.3 og 4.4).

Klinisk effekt

Effekt på frakturforekomst

Hovedstudien var en 18-måneders dobbeltblind, placebokontrollert, fase III-studie (TOP) hvor effekten av Preotact på frakturforekomst hos kvinner med postmenopausal osteoporose ble undersøkt.

Totalt 2532 pasienter (1286 Preotact og 1246 placebo), 45-94 år (8,1 % 45-54 år og 11,4 % $\geq$ 75 år) ble randomisert til enten å få Preotact 100 mikrogram/dag eller placebo, med daglig tilskudd av kalsium (700 mg) og vitamin D (400 IE).

Ca. 19 % av pasientene i hver behandlingsgruppe hadde minst 1 prevalent vertebral fraktur ved studiens start. Gjennomsnittelig T-score var ca. -3 i hver behandlingsgruppe ved studiens start.

Av 2532 randomiserte "intention to treat" (ITT)-pasienter opplevde totalt 59 pasienter minst 1 ny vertebral fraktur, placebo 42 (3,37 %) – Preotact 17 (1,32 %), $p=0,001$. Pasientene som fikk Preotact hadde en 61 % relativ risikoreduksjon for en ny vertebral fraktur ved 18 måneder sammenlignet med pasientene i placebogruppen.

For å forhindre en eller flere nye vertebrale frakturer, måtte 48 kvinner behandles i 18 måneder (median) for hele populasjonen. For pasienter med tidligere frakturer er "numbers needed to treat" (NNT) 21 pasienter.

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene i forekomsten av ikke-vertebrale kliniske frakturer 5,52 % for Preotact vs. 5,86 % for placebo.

Den mest relevante fraktur-reduksjonen ble observert blant pasienter med høy risiko for frakturer slik som pasienter med tidligere frakturer og pasienter med lumbal T-score $\leq$ -3.

Relativt få pasienter mindre enn 5 år postmenopause og 45-54 år ble inkludert i fase III-studien (2-3 %). Resultatene fra disse pasientene skilte seg ikke fra resultatene i studien som helhet.

Effekt på beinmineralitet (BMD)

I hovedstudien økte Preotact lumbal BMD med 6,5 % sammenlignet med -0,3 % for placebo ($p<0,001$) etter 18 måneders behandling. Signifikant økning av BMD i hofte (totalt, lårhals, trokanter) ble observert ved studiens slutt; henholdsvis 1,0, 1,8 og 1,0 % for Preotact versus -1,1, -0,7 og -0,6 for placebo ($p<0,001$).

Fortsatt behandling i opptil 24 måneder i en åpen utvidelse av denne studien resulterte i en fortsatt økning i BMD. Økningen i lumbal og hofte BMD fra studiens start var henholdsvis 6,8 % og 2,2 % hos pasienter behandlet med Preotact.

Preotacts effekter på benarkitektur ble evaluert ved å bruke kvantitativ computertomografi (QCT) og perifer QCT. Volumetrisk trabekulær BMD i lumbale virvler økte med 38 % over baselinje ved 18 måneder. Også volumetrisk trabekulær BMD av hoften totalt økte med 4,7 %. Lignende økning

forekom i lårhalsen, trokanter og intertrokanter. Behandling med Preotact reduserte volumetrisk kortikal BMD (målt i distal radius og proksimal tibia), mens benhinneomkretsen eller kortikal benstyrkeindeks ble opprettholdt.

I en 24-måneders lang studie med kombinasjon av alendronatbehandling (PaTH), ble også Preotacts effekter på benarkitektur studert ved bruk av QCT. Volumetrisk trabekulær BMD i lumbale virvler økte med 26, 13 og 11 % (henholdsvis Preotact, Preotact og alendronat og alendronat) over baselinje ved 12 måneder. Volumetrisk trabekulær BMD av hoften totalt økte med henholdsvis 9, 6 og 2 % i de tre gruppene.

Behandling av osteoporose med kombinasjonsbehandling og sekvensiell behandling

PaTH-studien var en "National Institute of Health" (NIH)-sponset randomisert, placebokontrollert, 2-års, dobbeltblind multisenterstudie med Preotact og alendronat som monoterapi og i kombinasjon for behandling av postmenopausal osteoporose. Inklusjonskriterier var kvinner mellom 55 og 85 år med BMD T-score < -2,5 eller < -2 og minst 1 tilleggsrisikofaktor for fraktur. Alle kvinner ble gitt tilskudd av kalsium (400-500 mg) og vitamin D (400 IE) i tillegg.

Totalt 238 postmenopausale kvinner ble randomisert til en av følgende behandlingsgrupper; Preotact (100 mikrogram paratyreoideahormon), alendronat (10 mg) eller kombinasjonen av begge, og ble fulgt i 12 måneder. I det andre året av studien ble kvinnene som opprinnelig var i Preotactgruppen randomisert til enten å få alendronat eller placebo, og kvinnene i de to andre gruppene fikk alendronat.

Ved studiens start hadde totalt 165 kvinner (69 %) en T-score < -2,5 og 112 (47 %) rapporterte minst en fraktur etter menopause.

Følgende resultater ble vist etter 1-års behandling: Økningen i lumbal BMD over baselinje var lik i Preotact- og kombinasjonsgruppen (henholdsvis 6,3 og 6,1 %), men var noe mindre i alendronatgruppen (4,6 %). Økningen i BMD for hoften totalt var henholdsvis 1,9, 0,3 og 3,0 % i de tre gruppene.

På slutten av år 2 (12 måneder etter at Preotact var seponert), var det en 12 % økning i lumbal BMD, målt med dobbelt røntgenabsorpsjonsmetri (DXA), for pasientene som fikk alendronat det andre året. For pasientene som fikk placebo det andre året, var den gjennomsnittelige prosentvise økningen 4 % sammenlignet med baselinje, men hadde minket noe sammenlignet med slutten av 12 måneders Preotactbehandling. For gjennomsnittelig hofte BMD, var det en 4,5 % økning fra baselinje med alendronat i et år sammenlignet med 0,1 % minkning etter et år med placebo.

Preotact i kombinasjon med hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) hos 180 menopausale kvinner har vist signifikant økning av lumbal BMD etter 12 måneder sammenlignet med HRT alene (7,1 % vs. 1,1 %, $p < 0,001$). Kombinasjonen var effektiv uansett alder eller hastighet på benturnover eller BMD fra starten av.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Subkutan administrasjon av 100 mikrogram paratyreoideahormon i magen gir en rask økning i plasmaparatyreoideahormonnivåene og maksimum oppnås 1-2 timer etter dosering. Gjennomsnittelig halveringstid er ca. 1,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for 100 mikrogram paratyreoideahormon subkutan i magen er 55 %.

Distribusjon

Steady-state distribusjonsvolum etter intravenøs administrasjon er ca. 5,4 l. Individuelle variasjoner i paratyreoideahormonets distribusjonsvolum er ca. 40 %.

Biotransformasjon

Paratyreoideahormon fjernes effektivt fra blodet ved en reseptormediert prosess i leveren og spaltes til mindre peptidfragmenter. Fragmentene som kommer fra aminoterminalen nedbrytes videre inne i cellen, mens fragmentene fra karboksyterminalen frigis tilbake til blodet og elimineres i nyrene. Fragmentene fra karboksyterminalen antas å spille en rolle i reguleringen av paratyreoideahormonaktiviteten. Under normale fysiologiske forhold utgjør paratyreoideahormon i full lengde (1-84) bare 5-30 % av den sirkulerende formen av molekylet, mens 70-95 % foreligger som karboksyterminalfragmenter. Etter en subkutan dose Preotact utgjør C-terminalfragmenter ca. 60-90 % av den sirkulerende formen av molekylet. Systemisk clearance av paratyreoideahormon (45,3 l/time) etter en intravenøs dose er i nærheten av normal hepatisk blodflyt og er i overensstemmelse med utstrakt hepatisk metabolisme av virkestoffet. Individuelle variasjoner i systemisk clearance er ca. 15 %.

Eliminasjon

Paratyreoideahormon metaboliseres i leveren og i mindre grad i nyrer. Paratyreoideahormon utskilles ikke fra kroppen i intakt form. Sirkulerende karboksyterminal-fragmenter filtreres av nyrene, men brytes videre ned til enda mindre fragmenter ved tubulært reopptak.

Nedsatt leverfunksjon

Det var en moderat økning på ca. 20 % i gjennomsnittelig baseliniekorrigert eksponering (AUC) av paratyreoideahormon i en studie utført på 6 menn og 6 kvinner med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med matchende gruppe på 12 individer med normal leverfunksjon.

Det er ikke gjennomført studier på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering og C_{max} for paratyreoideahormon var noe økt (henholdsvis 22 % og 56 %) i en gruppe på 8 menn og 8 kvinner med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-80 ml/min) sammenlignet med en sammenlignbar gruppe på 16 individer med normal nyrefunksjon.

Paratyreoideahormonets farmakokinetikk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) er ikke undersøkt.

Eldre

Det er ikke påvist aldersrelaterte (47-88 år) forskjeller i Preotacts farmakokinetikk. Dosejustering på grunn av alder er ikke nødvendig.

Kjønn

Legemidlet er bare studert hos postmenopausale kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, mutagenisitet, fertilitets- og reproduksjonstoksisitet og lokal toleranse.

Hos aper som fikk daglige subkutane doser i 6 måneder, var det en økt forekomst av renal tubulær mineralisering ved eksponeringsnivåer under kliniske eksponeringsnivåer.

Rotter som fikk nær livslang behandling med daglige injeksjoner fikk doseavhengig forøket bendannelse og økt forekomst av bentumorer, inklusiv osteosarkom, mest sannsynlig som følge av en epigenetisk mekanisme. Som følge av forskjell i benfysiologi mellom rotter og menneske, er den kliniske betydningen av disse funnene antagelig liten. Osteosarkom er ikke observert i kliniske studier.

Det finnes ingen studier på føtal, utviklings-, perinatal eller postnatal toksisitet. Det er ukjent om rekombinant humant paratyreoideahormon utskilles i morsmelk hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol

Sitronsyremonohydrat

Natriumklorid

Saltsyre, fortynnet (for pH-justering)

Natriumhydroksid (for pH-justering)

Væske

Metakresol

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Rekonstituert oppløsning: kjemisk og fysikalsk "in-use" stabilitet er vist i 28 dager ved 2-8 °C. I løpet av 28-dagersperioden kan den rekonstituerte oppløsningen oppbevares inntil 7 dager ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

Oppbevar pakningen beskyttet mot lys.

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Må ikke fryses. Når sylinderrampullen er rekonstituert, kan den oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i inntil 7 dager i løpet av bruksperioden som er på 28 dager (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i en ferdigfylt penn som inneholder en sylinderrampulle med todelt kammer.

Beholderens lukkesystem består av en sylinderrampulle med todelt kammer, en propp i midten, et lokk (med gummiforsegling) som forseglar det første kammeret med frysetørket pulver og et lokk i enden som forselger det andre kammeret som inneholder væsken til utblanding.

Sylinderrampulle: Glass Type I.

Propp (i midten og på enden): Grå bromobutylgummi.

Lokk (med gummiforsegling): Aluminium. Gummiforseglingen er laget av bromobutylgummi.

Hver sylinderrampulle inne i pennen inneholder 1,61 mg paratyreoideahormon og 1,13 ml væske (14 doser).

Preotact finnes i pakninger á 2 ferdigfylte penner

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Preotact injiseres ved å bruke en ferdigfylt penn. Hver penn skal bare brukes av en pasient. En ny steril nål må brukes ved hver injeksjon. Pennen kan brukes sammen med standard injeksjonsnåler. Innholdet i sylind rampullen rekonstitueres i pennen. Etter rekonstituering skal løsningen være klar og fargeløs.

MÅ IKKE RYSTES; rysting kan forårsake denaturering av virkestoffet.

Preotact skal ikke brukes dersom den rekonstituerte oppløsningen er uklar, farget eller inneholder partikler.

Vennligst se hvordan pennen skal brukes i bruksanvisningen.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/06/339/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.04.2006

Dato for siste fornyelse: 24.04.2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Boehringer-Ingelheim Austria GmbH
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1211 Vienna
Østerrike

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Danmark

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkningssystem

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

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) versjon 03, presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong (2 ferdigfylte penner)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Preotact 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn
Paratyreoideahormon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 1,61 mg paratyreoideahormon tilsvarende 14 doser.
Etter rekonstituering inneholder hver dose på 71,4 mikroliter 100 mikrogram paratyreoideahormon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, mannitol, sitronsyremonohydrat, saltsyre, metakresol, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
Hver ferdigfylte penn inneholder 1,61 mg paratyreoideahormon som pulver og 1,13 ml væske.

2 ferdigfylte penner pr. pakning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ryst ikke den rekonstituerte oppløsningen.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Rekonstituert oppløsning: 28 dager

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Ferdigfylt penn (før rekonstituering): Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ferdigfylt penn (etter rekonstituering): Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C). Må ikke fryses. Må ikke rystes. Når sylinderrampullen er rekonstituert, kan den oppbevares ved høyst 25 °C i inntil 7 dager i løpet av brukstiden som er på 28 dager.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/339/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Preotact

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt penn

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Preotact 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Paratyreoideahormon
Til subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,61 mg paratyreoideahormon og 1,13 ml væske (14 doser).

6. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Preotact 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn Paratyreoideahormon

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Preotact er og hva det brukes mot

Preotact brukes til behandling av osteoporose hos kvinner etter menopause (overgangsalder) med høy risiko for benbrudd. Osteoporose er en sykdom som gjør at ben blir tynne og skjøre. Det er særlig vanlig hos kvinner etter menopause. Sykdommen utvikler seg gradvis, så det er ikke sikkert du har noen symptomer til å begynne med. Dersom du har osteoporose, øker sannsynligheten for at du brytter ben, særlig i ryggrad, hofter og håndledd. Det kan også forårsake ryggsmarter, redusert kroppslengde og krokete rygg.

Preotact reduserer risikoen for brudd i ryggvirvlene, fordi det øker benkvaliteten og benstyrken din.

Det er ikke vist at Preotact reduserer risikoen for hoftebrudd.

2. Hva du må vite før du bruker Preotact

Bruk ikke Preotact

- dersom du er allergisk overfor paratyreoideahormon eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du skal få eller har fått strålebehandling av skjelettet;
- dersom du har benkreft;
- hvis du har høye kalsiumnivåer i blodet eller andre forstyrrelser i metabolismen av kalsium og fosfor;
- dersom du har andre bensykdommer (inkludert hyperparatyreoidisme eller Pagets sykdom);
- dersom du har høye verdier av alkalisk fosfatase (et enzym som dannes i kroppen: kan tyde på visse medisinske tilstander i ben eller lever);
- hvis du har alvorlige nyreproblemer;
- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon;

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Preotact, dersom du:

- har høye nivåer av kalsium i urinen din.
- har eller har hatt nyrestein.

- får hjertemedisin (som digoksin, også kjent som digitalis).

Måling av kalsiumnivåer i blod og/eller urin

Legen din vil regelmessig kontrollere hvordan du reagerer på behandlingen. Legen din tar blod- og/eller urinprøver for å måle nivået av kalsium i blodet eller urinen din 1, 3 og 6 måneder etter at du har startet behandlingen med Preotact.

Barn og ungdom

Preotact skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Preotact

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

Du skal bruke Preotact med forsiktighet dersom du tar hjertemedisin (for eksempel digoksin, også kjent som digitalis).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Bruk ikke Preotact dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre bil eller betjene maskiner før du føler deg bedre.

Preotact inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose.

Dette betyr at det er så godt som natriumfritt.

3. Hvordan du bruker Preotact

Bruk alltid Preotact slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Preotact er 100 mikrogram per dag.

Legen din kan råde deg til å ta kalsium og vitamin D i tillegg. Legen din vil fortelle deg hvor mye du skal ta hver dag.

Administrasjonsmåte

Før første gangs bruk skal medisinen i Preotact ferdigfylt penn blandes (vennligst se "BRUKSANVISNING").

Etter du gjør dette er Preotact ferdigfylt penn klar til bruk og legemidlet er klart for å injiseres i magen (under huden). Når du ikke bruker den, skal den ferdigfylte pennen legges tilbake i kjøleskapet.

Viktig informasjon ved bruk av Preotact

- Ta injeksjonen med Preotact kort tid etter at du har tatt den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet. Legg den ferdigfylte pennen tilbake i kjøleskapet umiddelbart etter at du har brukt den.
- **Ikke ryst** den ferdigfylte pennen (verken før eller etter injeksjon) da det kan ødelegge legemidlet.

- Bruk en ny kanyle for hver injeksjon og kast kanylen etter bruk.
- Oppbevar aldri den ferdigfylte pennen med nålen festet på.
- Del aldri den ferdigfylte pennen med andre.

Vennligst les bruksanvisningen for instruksjoner om hvordan den ferdigfylte pennen skal brukes.

Behandlingsvarighet

Fortsett å ta Preotact så lenge legen din forskriver det til deg – dette er normalt ikke lenger enn 24 måneder.

Dersom du tar for mye av Preotact

Dersom du utilsiktet injiserer mer enn en dose Preotact i løpet av en dag, kontakt lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Preotact

Dersom du glemmer å ta Preotact (eller du ikke kan ta Preotact til den vanlige tiden), tar du den så fort som mulig på samme dag. Injiser aldri mer enn en dose på samme dag. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Preotact

Rådfør deg med legen din dersom du vurderer å avslutte behandlingen med Preotact før foreskrevet behandlingsperiode.

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- økt nivå av kalsium i blod og urin
- kvalme

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):

- ryggsmarter
- forstoppelse, diaré
- nedsatt muskelstyrke, muskelkramper, svimmelhet
- rødme i huden (erytem) ved injeksjonsstedet
- raske eller uregelmessige hjerteslag
- hodepine
- smerter i armer og ben (ekstremiteter)
- magesyke, brekninger
- tretthet

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere):

- magesmerter
- influensa
- økt nivå av urinsyre i blodet
- økt nivå av basiske fosfater i blodet
- irritasjon på huden ved injeksjonsstedet

- tap av matlyst
- forstyrrelser i smak- og luktesans

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Preotact

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Preotact etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte pennen og på kartongen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før blanding

- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Må ikke fryses.
- Oppbevar Preotact beskyttet mot lys.

Etter blanding

- Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C)
- Må ikke fryses.
- Du kan oppbevare den blandede ferdigfylte pennen i høyst 28 dager i kjøleskap. Bruk ikke legemidlet lengre enn 28 dager etter at det er blandet. Du kan oppbevare den blandede ferdigfylte pennen **inntil 7 dager** utenfor kjøleskap (ved høyst 25 °C) løpet av 28-dagersperioden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis det ikke er oppbevart riktig, selv om det ikke er oppbrukt. Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager at det er blitt uklart eller farget.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Preotact

-

Virkestoffet er paratyreoideahormon. Hver sylind rampulle inneholder 1,61 mg paratyreoideahormon tilsvarende 14 doser. Når pulver og væske er blandet inneholder hver dose på 71,4 mikroliter 100 mikrogram paratyreoideahormon.

De andre innholdstoffene er: **Pulveret inneholder:**

- natriumklorid
- mannitol
- sitronsyremonohydrat
- saltsyre
- natriumhydroksid

Væsken inneholder:

- metakresol
- vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Preotact ser ut og innholdet i pakningen:

Preotact er et pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn.

Preotact leveres i en ferdigfylt penn med en sylind rampulle. Det første kammeret inneholder 1,61 mg paratyreoideahormon som pulver og det andre kammeret inneholder 1,13 ml væske.

Preotact er tilgjengelig i pakninger med 2 ferdigfylte penner.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland

Tilvirker

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danmark

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

BRUKSANVISNING

PREOTACT

FERDIGFYLT PENN

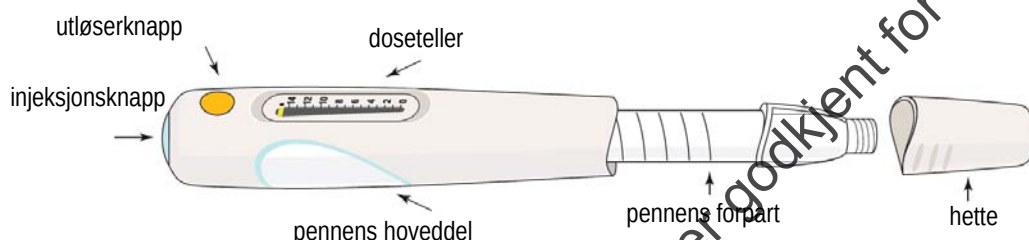
Preotact ferdigfylt penn er utformet spesielt for å gjøre det lettere for deg å ta din osteoporosemedisin.

Før du setter din første injeksjon med en ny ferdigfylt penn, må du sette på en kanyle og blande medisinen ved å følge forklaringene i denne bruksanvisningen. Bland bare en penn av gangen.

Den ferdigfylte pennen inneholder medisin for 14 dager.

Hver dag må du kontrollere at medisinen ikke er grumsete, sette på en ny kanyle, sette injeksjonen i magen og så kaste kanylen før du oppbevarer den ferdigfylte pennen i kjøleskap (2-8 °C).

Ferdigfylt penn før blanding:



Ferdigfylt penn etter blanding:



Vennligst les informasjonen i disse avsnittene nøye - de inneholder informasjon som er viktig for deg

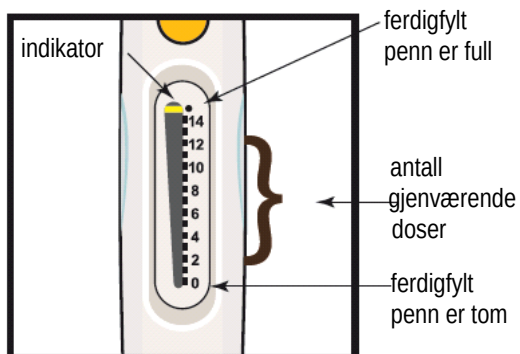
Trinnene du må gå gjennom med en ny ferdigfylt penn:

- Sette på en kanyle
- Blande medisinen
- Slippe ut gjenværende luft (klargjøre pennen)
- Ta din daglige dose eller oppbevare den ferdigfylte pennen

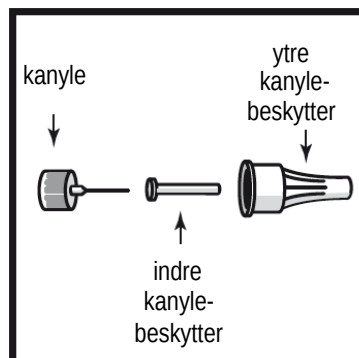
Trinnene du må gå gjennom for hver av de 14 injeksjonene:

- Sette på en ny kanyle
- Sette den daglige injeksjonen
- Oppbevare den ferdigfylte pennen

Dosetelleren



Kanylen

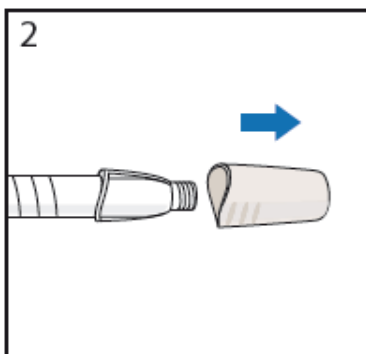


Når du får den ferdigfylte pennen din, vil dosetelleren være ved ●, for å vise at pennen er full. Når dosetelleren er ved 0, er pennen tom og du må bruke en ny ferdigfylt penn.

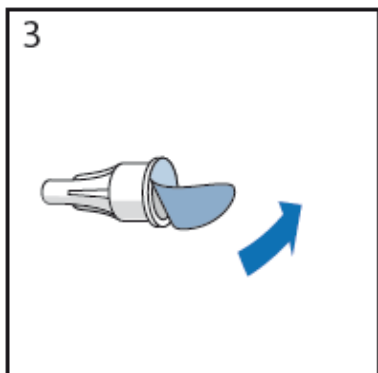
Å sette på en kanyle



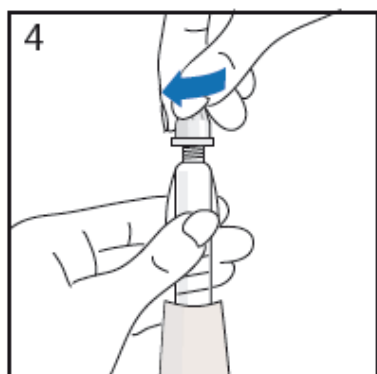
Vask hendene med såpe og vann før du håndterer den ferdigfylte pennen.



Dra hetten rett av forparten på den ferdigfylte pennen.



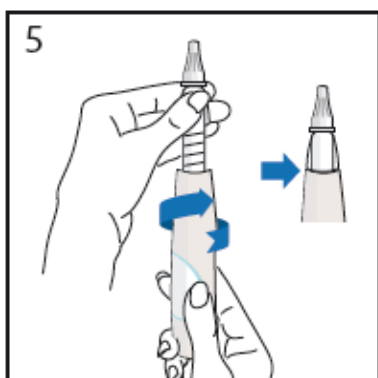
Dra beskyttelsespapiret av kanylebeskytteren.



Hold på den klare forparten av den ferdigfylte pennen og skru kanylen hele veien inn.

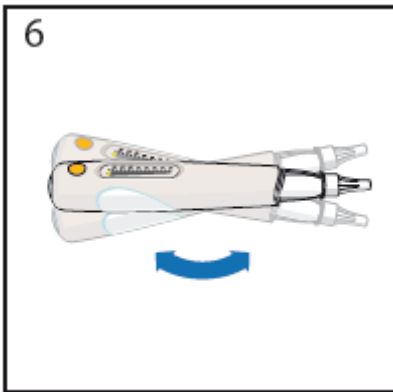
Vær forsiktig så du ikke trykker på den gule utløserknappen mens du håndterer den ferdigfylte pennen – dersom du ved uhell gjør det, vil den blå injeksjonsknappen sprette ut.
Ikke trykk den inn før du får instruksjoner om å gjøre det slik som beskrevet lengre bak i bruksanvisningen.

Blande medisinen



“klikk”

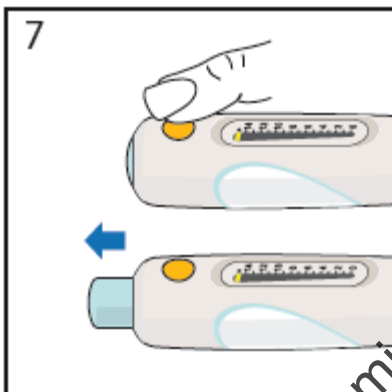
- **Hold enden med kanylen pekende rett opp**
- Skru sammen den ferdigfylte pennen slik at den klare forparten og pennens hoveddel møtes. Du vil høre og føle et **klikk** til slutt.



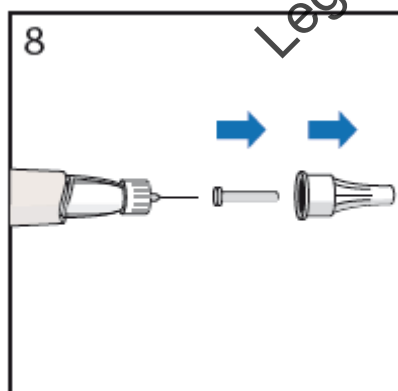
- Roter den ferdigfylte pennen **forsiktig** frem og tilbake noen få ganger for å blande medisinen.
- La den ligge i omtrent ett minutt inntil medisinen er fullstendig blandet.
- Kontroller at medisinen ikke er grumsete.

Ikke rist den ferdigfylte pennen

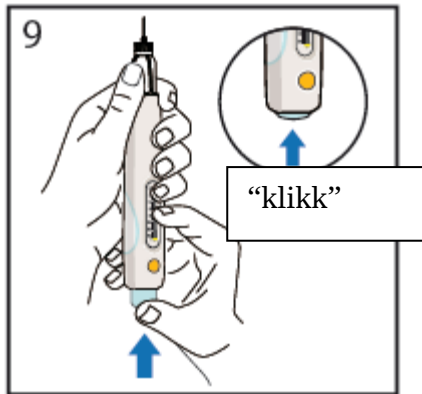
Klargjøre den nye ferdigfylte pennen for bruk – slippe ut luft



Trykk på den gule utløserknappen for å frigi den blå injeksjonsknappen.

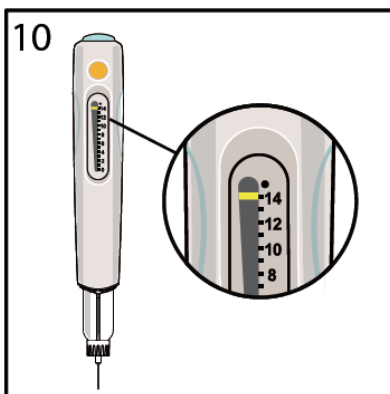


Ta av begge kanylebeskytterne. Ta vare på den ytre kanylebeskytteren fordi du trenger den for å fjerne kanylen etter injeksjon.



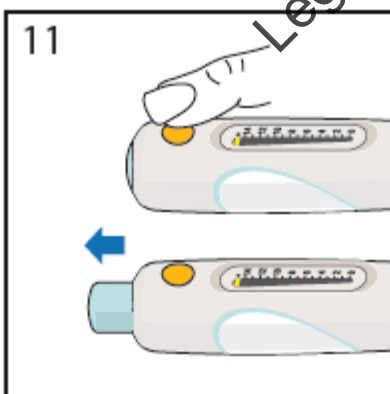
La kanylen peke rett opp og trykk på den blå injeksjonsknappen til den er trykket helt inn. Du vil høre et "klikk" (se bilde). Dette vil slippe ut det meste av luften inne i den ferdigfylte pennen og kalles "klargjøring".

- Denne klargjøringen skal gjøres hver gang du blander en **ny** ferdigfylt penn.
- Det kan komme ut litt medisin – dette er normalt.
- Det kan være igjen en liten luftboble i den ferdigfylte pennen – dette er normalt.

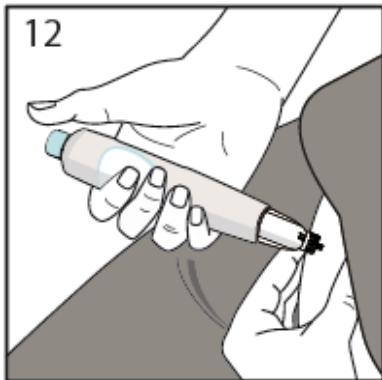


Dosetelleren viser nå 14 og den ferdigfylte pennen er klar til bruk. Du kan velge å fortsette å ta din daglige injeksjon nå eller oppbevare den ferdigfylte pennen i kjøleskap som beskrevet under "Praktisk informasjon" sist i brosjyren.

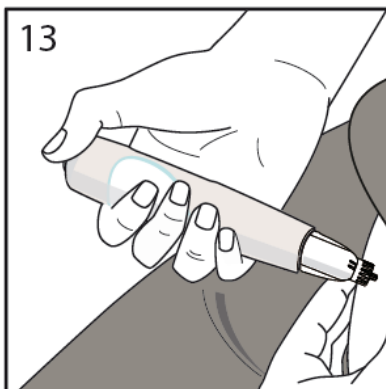
Den daglige injeksjonen



- Sørg for at det er en kanylen på den ferdigfylte pennen. (se bildene 3 og 4)
- Hvis du akkurat har blandet en ny ferdigfylt penn, kan du bruke kanylen som er påsatt.
- Trykk på den gule utløserknappen for å frigjøre den blå injeksjonsknappen.

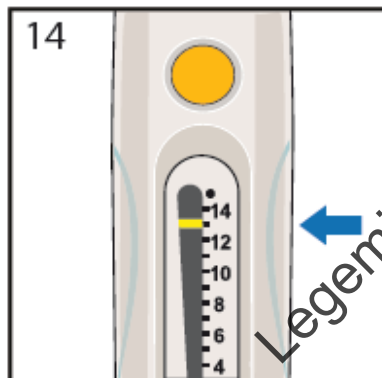


Klem sammen en hudfold på magen og sett injeksjonen med en 90 ° vinkel slik du har blitt instruert av din lege eller sykepleier.

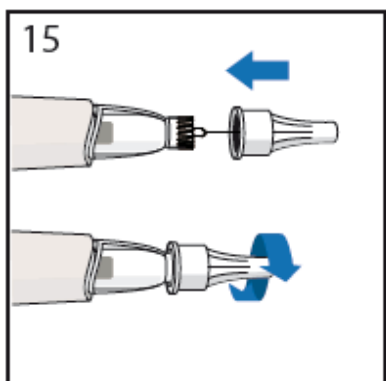


10 secs.

Trykk den blå injeksjonsknappen helt ned til den låser seg – **tell deretter sakte til 10** og fjern kanylen fra huden din.



Dosetelleren er nå redusert med én.



- Sett på den ytre kanylebeskytteren.
- Skru av kanylen.
- Kast kanylen slik du er blitt instruert av din lege eller sykepleier.

Bruk hver kanyle kun én gang.

16



Sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen og legg den i kjøleskapet.

Praktisk informasjon

- Den ferdigfylte pennen har en utløpsdato påtrykt; bruk ikke medisinen etter denne datoen.
- Medisinen skal ikke brukes i mer enn 28 dager etter at den har blitt blandet.
- Du kan oppbevare den ublandede ferdigfylte pennen ved temperaturer mellom 2-25 °C.
- Fjern kanylen etter hver daglige injeksjon og legg den ferdigfylte pennen tilbake i kjøleskapet ved 2-8 °C.
- Du kan oppbevare blandet ferdigfylt penne **inntil 7 dager** ved romtemperatur, mellom 2-25 °C.
- Beskytt medisinen og den ferdigfylte pennen mot direkte sollys.
- Ikke bruk medisinen hvis den er grumsete eller farget (hvis den er uklar).
- Ikke oppbevar den ferdigfylte pennen med en kanyle påsatt.
- Ikke del medisinen din med andre.
- Dersom du mister den ferdigfylte pennen (for eksempel i gulvet), må du bytte den ut.