

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Preotact 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou preumplut conține parathormon 1,61 mg, corespunzător la 14 doze.

După reconstituire, fiecare doză de 71,4 microlitri conține parathormon 100 micrograme obținut din *Escherichia coli* cu ajutorul tehnologiei de recombinare ADN.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere albă sau aproape albă și solvent limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Preotact este indicat pentru tratamentul osteoporozei la femeile care au trecut de menopauză și prezintă risc crescut de fracturi (vezi pct. 5.1).

S-a demonstrat o reducere semnificativă a frecvenței fracturilor de vertebre, dar nu și a celor de șold.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 100 micrograme parathormon, administrată o dată pe zi.

Pacienților trebuie să li se administreze suplimentar calciu și vitamina D, dacă aportul din alimentație este insuficient.

Datele existente atestă tratamente continue cu Preotact, de până la 24 de luni (vezi pct. 4.4).

După tratamentul cu Preotact, pacienții pot fi tratați cu un bifosfonat pentru a mări suplimentar densitatea minerală osoasă (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară reglarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei în intervalul 30 – 80 ml/min). Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă.

În consecință, Preotact nu trebuie folosit la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor total între 7 și 9 pe scala Child-Pugh). Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În consecință, Preotact nu trebuie folosit la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea Preotact la pacienții cu vârste sub 18 ani. Nu este relevantă utilizarea Preotact la copii și adolescenți pentru tratamentul osteoporozei cu risc ridicat de fracturi.

Vârstnici

Nu este necesară reglarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Doza se administrează sub forma unei injecții subcutanate la nivelul abdomenului.

Pacienții trebuie instruiți să aplice tehnici de injectare potrivite (vezi pct. 6.6). Un manual de utilizare este inclus în ambalaj pentru a instrui pacienții să utilizeze corect stiloul.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Preotact este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la parathormon sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1)
- care efectuează sau au efectuat anterior ședințe de radioterapie a scheletului
- cu tumori maligne ale scheletului sau metastaze osoase
- cu hipercalcemie preexistentă și alte tulburări ale metabolismului fosfocalcic
- cu boli osoase metabolice diferite de osteoporoza primară (inclusiv hiperparatiroidism și maladia lui Paget pentru oase)
- cu creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline specifice oaselor
- cu insuficiență renală severă
- cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea pacienților în timpul tratamentului

Pacienții incluși în terapia Preotact trebuie monitorizați în lunile 1, 3 și 6 pentru a se identifica concentrații crescute de calciu seric și/sau urinar. Nu este recomandată monitorizarea peste 6 luni la pacienții al căror calciu seric total s-a situat în limite normale la 6 luni.

S-a observat o concentrație crescută a calciului seric în timpul tratamentului cu Preotact. Concentrațiile de calciu seric ating maximum la 6 – 8 ore după administrarea dozei și revin de obicei la valorile inițiale după 20 – 24 de ore de la fiecare administrare a parathormonului. Prin urmare, dacă sunt prelevate probe de sânge de la un pacient pentru monitorizarea concentrațiilor calciului, această operație trebuie efectuată la cel puțin 20 de ore de la cea mai recentă injecție.

Gestionarea concentrației crescute de calciu seric

Pacienții cu concentrație persistent crescută a calciului seric (peste nivelul normal superior) trebuie evaluați pentru identificarea unei boli subiacente (de exemplu hiperparatiroidism). Dacă nu este identificată nicio afecțiune subiacentă, trebuie respectate următoarele proceduri de gestionare:

- Trebuie retrasă suplimentarea cu calciu și vitamina D
- Frecvența de administrare a dozelor de Preotact trebuie schimbată la 100 de micrograme la fiecare două zile
- Dacă persistă concentrațiile crescute, terapia cu Preotact trebuie oprită și pacientul monitorizat până când valorile revin la normal

Se recomandă prudență în

Pacienți cu hipercalciurie preexistentă

Preotact a fost studiat la pacienții cu hipercalciurie preexistentă. La acești pacienți, tratamentul cu

Preotact mai degrabă a exacerbat hipercalcemia preexistentă.

Pacienți cu urolitiază

Preotact nu a fost studiat la pacienții cu urolitiază activă. Preotact trebuie administrat cu precauție la pacienții cu urolitiază activă sau în antecedente.

Pacienți cărora li se administrează glicozide cardiace

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează glicozide cardiace datorită riscului de toxicitate digitalică dacă apare hipercalcemie (vezi pct. 4.5).

Durata tratamentului

Studiile pe șobolani au evidențiat o frecvență mărită a osteosarcomului la administrarea pe termen lung a medicamentului Preotact (vezi pct. 5.3). Osteosarcomul a apărut numai la doze care au produs expuneri sistemice de peste 27 de ori mai mari decât nivelurile observate la oameni la o doză de 100 micrograme. Până când devin disponibile date clinice suplimentare, nu trebuie depășită perioada de tratament recomandată de 24 de luni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Parathormonul este o peptidă naturală care nu este metabolizată de și nu inhibă enzimele microzomale hepatice de metabolizare a medicamentului (de exemplu izoenzimele citocromului P450). În plus, parathormonul nu are afinitate la proteine și prezintă un volum redus de distribuție. În consecință, nu sunt anticipate interacțiuni cu alte medicamente și nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune între medicamente. În programul clinic nu a fost identificat niciun potențial de interacțiune cu medicamente.

Cunoscând mecanismul de acțiune, utilizarea combinată a Preotact cu glucozide cardiace poate predispute pacienții la toxicitate digitalică dacă se dezvoltă hipercalcemia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea parathormonului la femeile aflate la vârsta fertilă, la femeile gravide sau care alăptează. Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Parathormonul nu trebuie folosit de către femeile aflate la vârsta fertilă, femeile gravide și nici de cele care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece au fost menționate câteva episoade de amețală la pacienții tratați cu Preotact, aceștia trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când simptomele dispar.

4.8 Reacții adverse

Datele despre reacția adversă următoare (ADR) se bazează pe două studii de tip placebo, efectuate pe 2,642 femei cu osteoporoză, aflate în postmenopauză, la 1,341 dintre ele fiindu-le administrat parathormon. Aproximativ 71,4% dintre pacientele cărora li s-a administrat parathormon au raportat cel puțin o reacție adversă.

Hipercalcemia și/sau hipercalcemia reflectă acțiunile farmacodinamice cunoscute ale parathormonului în tractul gastrointestinal, rinichi și oase. Hipercalcemia a fost raportată la 25,3% dintre pacienți, iar hipercalcemia la 39,3% dintre pacienții tratați cu Preotact. Hipercalcemia a fost trecătoare, fiind raportată cel mai frecvent în primele 3 luni de tratament. A fost gestionată în timpul programului clinic prin monitorizarea valorilor de laborator și utilizarea unui algoritm de gestionare specificat anterior (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Cealaltă reacție adversă raportată foarte des a fost greața.

Tabelul de mai jos prezintă o trecere în revistă a reacțiilor adverse la care incidența este cu cel puțin 0,5% mai mare la grupul cărui i se administrează parathormon în comparație cu grupul placebo.

Următoarele categorii sunt folosite pentru a clasifica reacțiile adverse pe baza frecvenței de apariție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ la $< 1/1,000$); și foarte rare ($< 1/10,000$), incluzând rapoarte izolate.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Parathormon N=1341 (%)
Infecții și infestări	
<i>Mai puțin frecvente</i>	
Gripă	0,5
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Foarte frecvente</i>	
Hipercalcemie	25,3
<i>Frecvente</i>	
Concentrații crescute de calciu în sânge	3,1
<i>Mai puțin frecvente</i>	
Concentrații crescute de fosfatază alcalină în sânge	0,8
Anorexie	0,6
Concentrații crescute de acid uric în sânge	0,6
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Frecvente</i>	
Cefalee	9,3
Amețeală	3,9
<i>Mai puțin frecvente</i>	
Disgeuzie	0,8
Parosmie	0,7
Tulburări cardiace	
<i>Frecvente</i>	
Palpitații	1,0
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente</i>	
Greață	13,5
<i>Frecvente</i>	
Vărsături	2,5
Constipație	1,8
Dispepsie	1,3
Diaree	1,0
<i>Mai puțin frecvente</i>	
Durere abdominală	0,8
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Frecvente</i>	
Crampe musculare	1,1
Durere la extremități	1,1
Durere de spate	1,0

Tulburări renale și ale căilor urinare*Foarte frecvente*

Hipercalcemie	39,3
---------------	------

Frecvente

Raport calciu urinar/creatinină crescut	2,9
---	-----

Nivel crescut de calciu în urină	2,2
----------------------------------	-----

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*Frecvente*

Eritem la locul de injectare	2,6
------------------------------	-----

Oboseală	1,8
----------	-----

Astenie	1,2
---------	-----

Mai puțin frecvente

Iritare la locul de injectare	0,9
-------------------------------	-----

Preotact mărește concentrațiile de acid uric seric. În cazul subiecților cărora li s-a administrat 100 micrograme de parathormon, creșterea acidului uric din sânge a fost raportată la 8 subiecți (0,6%), iar hiperuricemia la 5 subiecți (0,4%). Deși guta, artralgia și nefrolitiaza au fost raportate ca reacții adverse, nu a fost stabilită complet relația cu creșterile de acid uric din cauza administrării Preotact.

Anticorpi la parathormon

Într-un studiu clinic extins de fază III, au fost detectați anticorpi la parathormon în cazul a 3% dintre femeile cărora li s-a administrat Preotact, în comparație cu 0,2% cărora li s-a administrat placebo. La femeile cu titru pozitiv nu s-au înregistrat reacții de hipersensibilitate, reacții alergice, efecte în răspunsul densității minerale osoase sau efecte asupra calciului seric.

4.9 Supradozaj*Semne și simptome*

În cadrul programului clinic Preotact, a fost raportat supradozajul accidental.

Preotact a fost administrat în doze unice de până la 5 micrograme/kg, în doze repetate de până la 3 micrograme/kg/zi timp de 3 zile și până la 2,5 micrograme/kg/zi timp de 7 zile. Efectele așteptate ale supradozajului includ hipercalcemie întârziată, greață, vărsături, amețeală și cefalee.

Gestionarea supradozajului

Nu există antidot specific pentru Preotact. Tratamentul supradozei suspectate trebuie să includă întreruperea temporară a administrării Preotact, monitorizarea calciului seric și implementarea unor măsuri corespunzătoare de susținere, de exemplu hidratarea. Din cauza duratei relativ scurte a activității farmacologice a medicamentului Preotact, nu sunt necesare măsuri suplimentare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Homeostazia calciului, hormoni paratiroidieni și analogi, codul ATC: H05AA03.

Mecanismul de acțiune

Preotact conține parathormon uman de recombinare, identic cu polipeptida completă, nativă, a aminoacidului 84.

Acțiunile fiziologice ale parathormonului includ stimularea formării osoase prin efecte directe asupra celulelor de formare a osului (osteoblaste), crescând indirect absorbția intestinală a calciului,

reabsorbția tubulară a calciului și excreția fosfatului prin rinichi.

Efecte farmacodinamice

Efectele parathormonului asupra scheletului depind de tiparul expunerii sistemice. Creșterile trecătoare ale nivelurilor parathormonului după injecția subcutanată cu Preotact stimulează o nouă formare a oaselor pe suprafețele osoase trabeculare și corticale (periostal și/sau endostal) prin stimularea preferențială a activității osteoblastice în raport cu activitatea osteoclastică.

Efectele asupra concentrațiilor de calciu seric

Parathormonul este principalul regulator al homeostazei calciului seric. Ca răspuns la administrarea dozelor subcutanate de Preotact (100 micrograme parathormon), concentrațiile totale ale calciului seric cresc treptat și ating concentrația maximă (creștere medie de 0,15 mmol/l, la 129 pacienți) la aproximativ 6 - 8 ore după administrare. În general, concentrațiile calciului seric revin la valorile inițiale după 24 de ore de la administrare.

Pe baza a două studii, controlate prin placebo și implicând 2642 femei cu osteoporoză, aflate în postmenopauză, s-a raportat hipercalcemie în cazul a 25,3 % dintre femeile cărora li s-a administrat Preotact, în comparație cu 4,3 % dintre femeile cărora li s-a administrat placebo. Hipercalcemia a fost trecătoare, fiind raportată cel mai frecvent în primele 3 luni de tratament. A fost gestionată în timpul programului clinic prin monitorizarea valorilor de laborator și utilizarea unui algoritm de gestionare specificat anterior (vezi pct. 4.3, 4.4).

Eficacitatea clinică

Efectul asupra incidenței fracturilor

Studiul pivot a constat dintr-un studiu desfășurat pe o perioadă de 18 luni, dublu-orb, controlat prin placebo și de fază III (TOP), care a urmărit efectul Preotact asupra incidenței fracturilor la femeile cu osteoporoză, aflate în postmenopauză.

Un total de 2,532 paciente (1286 tratate cu Preotact și 1246 tratate cu placebo), cu vârste între 45-94 ani (8,1 % 45-54 ani și 11,4 % ≥ 75 ani), au fost randomizate pentru a li se administra 100 micrograme/zi sau placebo, cu supliment zilnic de calciu (700 mg) și vitamina D (400 UI).

Pe ansamblu, aproximativ 19% dintre subiecții din fiecare grup de tratament au avut cel puțin o fractură vertebrală prevalentă la momentul inițial. Scorul T lombar mediu, inițial, a fost de aproximativ -3,0 în fiecare grup de tratament.

Dintre cele 2532 de paciente randomizate pentru tratament (ITT), un total de 59 de paciente au prezentat cel puțin o nouă fractură de vertebră, la placebo: 42 (3,37 %), iar la Preotact: 17 (1,32 %), $p=0,001$. Pacientele din grupul de tratament cu Preotact au prezentat o reducere cu 61 % a riscului relativ de apariție a unei noi fracturi de vertebră, în luna 18, în comparație cu pacientele din grupul placebo.

Pentru a preveni una sau mai multe fracturi vertebrale noi, a fost nevoie ca 48 de femei să fie tratate pe o durată medie de 18 luni, calculată pentru populația totală. Pentru pacientele cu fracturi preexistente, numărul necesar pentru tratament (NNT) este 21 de pacienți.

Nu s-a înregistrat o diferență semnificativă între grupurile de tratament cu privire la incidența vreunei fracturi clinice nonvertebrale: 5,52 % pentru Preotact față de 5,86 % pentru placebo.

Cea mai importantă reducere a fracturilor a fost observată la pacientele cu risc crescut de fracturi, de exemplu paciente cu fracturi anterioare și paciente cu scorul T al coloanei lombare ≤ -3 .

În studiul de fază III au fost incluse relativ puține paciente cu mai puțin de 5 ani postmenopauză și vârste între 45-54 ani (2-3%). Rezultatele pentru acestea nu au fost diferite de rezultatele pe ansamblul studiului.

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

În studiul pivot, Preotact a crescut DMO în coloana lombară, după un tratament de 18 luni, cu 6,5%, în comparație cu -0,3% pentru placebo ($p < 0,001$). Creșteri importante ale DMO a șoldului (total, col femural, trohanter) au fost observate la punctul final al studiului: 1,0, 1,8 și respectiv 1,0 % pentru Preotact, față de -1,1, -0,7 și -0,6 % pentru placebo ($p < 0,001$).

Tratamentul continuat timp de 24 de luni, într-o prelungire deschisă a acestui studiu, a avut ca rezultat o creștere continuată a DMO. Creșterea DMO în raport cu valorile inițiale, în coloana lombară și colul femural, a fost de 6,8%, respectiv 2,2%, la pacienții tratați cu Preotact.

Efectele Preotact asupra arhitecturii osoase au fost evaluate cu ajutorul tomografiei computerizate cantitative (TCC) și al TCC periferice. DMO volumetric trabecular la nivelul coloanei lombare a crescut cu 38% față de valorile inițiale, după 18 luni. În mod similar, DMO volumetric trabecular la nivelul șoldului total a crescut cu 4,7%. Creșteri similare au apărut la nivelul colului femural, trohanterului și intertrohanterului. Tratamentul cu Preotact a redus DMO volumetric cortical osos (măsurat la raza distală și tibia mediană), iar circumferința periostală sau indicii de rezistență a osului cortical au fost menținuți.

În studiul de terapie în asociere cu alendronat (PaTH), desfășurat pe 24 de luni, efectele Preotact asupra arhitecturii osoase au fost de asemenea evaluate folosind TCC. DMO volumetric trabecular la nivelul coloanei lombare a crescut, după 12 luni, cu 26, 13 și 11 % (Preotact, Preotact și alendronat, respectiv alendronat) față de valorile inițiale. În mod similar, DMO volumetric trabecular la nivelul șoldului total a crescut cu 9, 6 și respectiv 2 %, la cele 3 grupuri.

Tratamentul osteoporozei cu terapie în asociere și secvențială

Studiul PaTH a fost un test randomizat, sponsorizat de Institutul Național de Sănătate (NIH), controlat prin placebo, desfășurat pe o perioadă de 2 ani, multicentru, dublu-orb, efectuat cu Preotact și alendronat atât ca monoterapie, cât și în asociere, pentru tratarea osteoporozei de postmenopauză. Criteriile de includere au fost: femei între 55 și 85 de ani cu scorul T al DMO sub -2,5 sau sub -2, cu cel puțin un factor adițional de risc pentru fractură. Toților participantelor li s-au administrat și suplimente de calciu (400-500 mg) și vitamina D (400 UI).

Un total de 238 de femei în postmenopauză au fost atribuite aleator unuia dintre următoarele grupuri de tratament: Preotact (100 micrograme parathormon), alendronat (10 mg) sau asocierea acestora, fiind urmărite timp de 12 luni. În al doilea an de studiu, femeile din grupul Preotact inițial au fost selectate aleator pentru a li se administra alendronat sau placebo corespunzător, iar femeilor din celelalte două grupuri li s-au administrat alendronat.

Inițial, un total de 165 femei (69%) au avut un scor T sub -2,5, iar 112 (47%) au raportat cel puțin o fractură după menopauză.

După un an de terapie s-au înregistrat rezultatele următoare: creșterile DMO la nivelul coloanei lombare, față de valorile inițiale, au fost similare la grupurile Preotact și de terapie asociată (6,3 și respectiv 6,1 %), dar au fost oarecum mai mici la grupul alendronat (4,6 %). Creșterile DMO la nivelul șoldului total au fost de 0,3, 1,9 și respectiv 3,0 % la cele 3 grupuri.

La sfârșitul anului 2 (la 12 luni după încheierea tratamentului cu Preotact), s-a produs o creștere medie de 12,1% a DMO la nivelul coloanei, înregistrată cu absorbtimetrie duală cu raze X (DXA), în cazul pacientelor cărora li s-a administrat alendronat în al doilea an. Pentru pacientele cărora li s-a administrat placebo în al doilea an, creșterea procentuală medie a fost de 4,1% față de valorile inițiale, dar a scăzut ușor față de valorile înregistrate la sfârșitul celor 12 luni de tratament cu Preotact. În privința variației medii a DMO la nivelul șoldului, s-a produs o creștere de 4,5% față de valorile inițiale, într-un an de tratament cu alendronat, în comparație cu o scădere de 0,1% după un tratament de tip placebo, administrat timp de un an.

Tratamentul Preotact în asociere cu terapia de înlocuire hormonală (HRT), aplicat unui număr de 180 de femei aflate în postmenopauză, a demonstrat, după 12 luni, o creștere semnificativă a DMO la nivelul coloanei lombare, în comparație cu tratamentul efectuat numai cu HRT (7,1% față de 1,1%,

$p < 0,001$). Asocierea a fost eficientă indiferent de vârstă, rata inițială de modificare a țesutului osos sau DMO inițial.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Administrarea subcutanată a 100 micrograme de parathormon la nivel abdominal produce o creștere rapidă a concentrațiilor de parathormon din plasmă, atingându-se un maxim la 1 – 2 ore după administrare.

Timpul mediu de înjumătățire este de aproximativ 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a 100 grame parathormon după administrarea subcutanată în abdomen este de 55%.

Distribuția

Volumul de distribuție în starea de echilibru următoare administrării intravenoase este de aproximativ 5,4 l.

Variabilitatea individuală a volumului de distribuție a parathormonului este de aproximativ 40%.

Metabolizarea

Parathormonul este îndepărtat din sânge în ficat, în mod eficient, printr-un proces mediat de receptor și este divizat în fragmente mai mici de peptide. Fragmentele derivate din amino-terminal sunt degradate mai departe în cadrul celulei, iar fragmentele derivate din carboxi-terminal sunt eliberate înapoi în sânge, fiind eliminate prin rinichi. Se consideră că aceste fragmente carboxi-terminale joacă un rol în reglarea activității parathormonului. În condiții fiziologice normale, parathormonul de lungime completă (1-84) constituie numai 5-30% din formele de circulație ale moleculei, restul de 70-95% fiind prezent sub forma fragmentelor carboxi-terminale. În urma unei doze subcutanate de Preotact, fragmentele terminale C alcătuiesc aproximativ 60-90% dintre formele de circulație ale moleculei. Clearance-ul sistemic al parathormonului (45,3 l/oră) măsurat după o doză intravenoasă se apropie de debitul normal de plasmă al ficatului și este consistent cu metabolismul hepatic extensiv al substanței active. Variabilitatea individuală a clearance-ului sistemic este de aproximativ 15%.

Eliminarea

Parathormonul este metabolizat în ficat și, într-un grad mai redus, în rinichi. Parathormonul nu este eliminat din corp în forma sa intactă. Fragmentele carboxi-terminale în circulație sunt filtrate în rinichi, dar sunt ulterior divizate în fragmente și mai mici în timpul recaptării tubulare.

Insuficiența hepatică

S-a înregistrat o creștere modestă, de aproximativ 20%, la expunerea corectată medie de bază (AUC) la parathormon, într-un studiu realizat pe 6 bărbați și 6 femei cu insuficiență hepatică moderată, în comparație cu un grup corespunzător de 12 subiecți cu funcție hepatică normală.

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiența renală

Expunerea totală și valoarea C_{max} a parathormonului au crescut ușor (22% și respectiv 56%) la un grup de 8 bărbați și 8 femei cu insuficiență renală ușoară spre moderată (valorile clearance-ului creatininei între 30 și 80 ml/min), în comparație cu un grup țintă de 16 subiecți cu funcție renală normală.

Farmacocinetica parathormonului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) nu a fost investigată.

Vârstnici

În cazul farmacocineticii Preotact nu au fost detectate diferențe legate de vârstă (intervalul 47-88 ani). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Sexul pacientului

Medicamentul a fost studiat numai la femeile aflate în postmenopauză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, caracterul mutagen, toxicitatea pentru fertilitate și în general pentru reproducere și toleranța locală.

La maimuțele cărora li s-a administrat doze subcutanate zilnice, timp de 6 luni, s-a observat o apariție crescută a mineralizării tubulare renale la niveluri de expunere situate sub nivelurile de expunere clinică.

Șobolanii tratați cu injecții zilnice pe aproximativ toată durata vieții au prezentat o formare osoasă exagerată în funcție de doză și o incidență crescută a tumorilor osoase incluzând osteosarcomul, cel mai probabil din cauza unui mecanism epigenetic. Din cauza diferențelor de fiziologie a oaselor la șobolani și oameni, relevanța clinică a acestor date este probabil minoră. Nu au fost observate osteosarcoame în studiile clinice.

Nu există studii despre toxicitatea fetală, de dezvoltare, perinatală sau postnatală. Nu se cunoaște dacă parathormonul uman recombinat este eliminat în laptele animalelor care alăptează.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Manitol

Acid citric monohidrat

Clorură de sodiu

Acid clorhidric diluat (pentru reglarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului)

Solvent

Metacrezol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Soluția reconstituită: în stare utilizabilă, s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică pentru o perioadă de 28 de zile la 2-8°C. În perioada de 28 de zile, soluția reconstituită poate fi stocată până la 7 zile la temperaturi situate sub 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Nu congelați.

Păstrați produsul protejat de lumină.

Soluția reconstituită: A se păstra la frigider (2-8°C). Nu congelați. După ce produsul este reconstituit, caseta poate fi stocată în afara frigiderului, la temperaturi sub 25°C și timp de maxim 7 zile, în timpul perioadei de utilizare de 28 de zile (vezi pct. 6.3).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Medicamentul este furnizat sub forma unui stilou preumplut cu o casetă cu două compartimente . Sistemul de închidere a recipientului este alcătuit dintr-o casetă cu două compartimente, un opritor central, un capac (cu garnitură de cauciuc) care etanșează primul compartiment ce conține pulbere liofilizată și un opritor de capăt care etanșează a doilea compartiment ce conține solventul pentru amestec.

Caseta: sticlă Tip I.

Opritorul (central și de capăt): cauciuc bromobutil, gri.

Capacul (care conține garnitura de cauciuc): aluminiu. Garnitura de cauciuc este alcătuită din cauciuc bromobutil.

Fiecare casetă din interiorul stiloului preumplut conține 1,61 mg parathormon și 1,13 ml solvent (14 doze).

Preotact este disponibil în ambalaje de 2 stilouri preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preotact este injectat cu ajutorul unui stilou preumplut. Fiecare stilou trebuie utilizat de către un singur pacient. Pentru fiecare injecție trebuie folosit un ac nou steril. Stiloul poate fi utilizat cu ace de stilou injectabil standard. Conținutul casetei este reconstituit în stilou. După reconstituire, lichidul trebuie să fie limpede și incolor.

NU AGITAȚI; agitarea poate denatura substanța activă.

Preotact nu trebuie utilizat dacă soluția reconstituită este neclară, colorată sau conține particule
Vă rugăm să vedeți cum se utilizează stiloul în Instrucțiunile de utilizare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/339/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24.04.2006
Data ultimei reautorizări: 24.04.2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚE BIOLOGICE ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) UBSTANȚEI BIOLOGICE ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanțului) substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanțului) responsabil pentru eliberarea seriei

Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde Danemarca

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în modulul 1.8.1 al de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 03 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în modulul 1.8.2 al de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie din carton exterioară (2 stilouri preumplute)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Preotact 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou preumplut
Parathormon

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou preumplut conține parathormon 1,61 mg, corespunzător la 14 doze.
După reconstituire, fiecare doză de 71,4 microlitri conține parathormon 100 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, manitol, acid citric monohidrat, acid clorhidric, metacrezol, hidroxid de sodiu, apă
pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.
Fiecare stilou preumplut conține 1,61 mg parathormon sub formă de pulbere și 1,13 ml de solvent.

2 stilouri preumplute per ambalaj.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu agitați soluția reconstituită.
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluția reconstituită: 28 zile

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Stilou preumplut (înainte de reconstituire): A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Nu congelați.

Păstrați stiloul preumplut în ambalajul exterior din carton, pentru a-l proteja de lumină.

Stilou preumplut (după reconstituire): A se păstra la frigider (2-8°C). Nu congelați. Nu agitați. După ce caseta este reconstituită, aceasta poate fi stocată la temperaturi sub 25°C, timp de maxim 7 zile, în timpul perioadei de utilizare de 28 de zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irlanda
Tel.: +800 6774 4357

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/339/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Preotact

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Stilou preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Preotact 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Parathormon
Utilizare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,61 mg parathormon și 1,13 ml solvent (14 doze)

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal numai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospectul: Informații pentru utilizator

Preotact 100 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou preumplut Parathormon

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Preotact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Preotact
3. Cum să utilizați Preotact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Preotact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Preotact și pentru ce se utilizează

Preotact este folosit pentru tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi. Osteoporoza este o afecțiune care determină ca oasele să se subțieze și să devină fragile. Este întâlnită mai ales la femeile care au trecut de menopauză. Boala progresează gradat, deci este posibil să nu simțiți simptome la început. Dacă aveți osteoporoză, există o probabilitate mai mare să vă rupeți oase, mai ales în zonele coloanei, șoldurilor și articulațiilor mâinii. De asemenea, poate provoca durere a spatelui, pierdere de greutate și giboșitate.

Preotact reduce riscul de rupere a oaselor coloanei, deoarece mărește calitatea și rezistența acestora. Nu a fost demonstrat faptul că Preotact reduce riscul apariției fracturii de șold.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Preotact

Nu folosiți Preotact

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la parathormon sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (prezentate în secțiunea 6);
- dacă efectuați sau ați efectuat anterior ședințe de radioterapie a scheletului;
- dacă aveți cancer de oase;
- dacă aveți cantități crescute ale calciului în sânge sau alte tulburări ale metabolismului calciu-fosfor;
- dacă aveți altă boală de oase (inclusiv hiperparatiroidism și boala lui Paget);
- dacă aveți cantități mari de fosfatază alcalină (o enzimă produsă de către organism: poate semnala probleme medicale în legătură cu oasele sau ficatul);
- dacă aveți boli severe de rinichi;
- dacă suferiți de o maladie gravă a ficatului;

Atenționări și precauții:

Înainte să utilizați Preotact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă:

- aveți o cantitate ridicată a calciului în urină
- aveți pietre la rinichi

- primiți tratament medicamentos pentru inimă (de exemplu digoxină sau alte digitalice cunoscute)

Măsurarea concentrațiilor de calciu în sânge și/sau urină

Medicul dumneavoastră va verifica la intervale regulate răspunsul la tratamentul pe care îl primiți. Medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge și/sau urină pentru a măsura cantitatea de calciu în sânge și/sau urină în lunile 1, 3 și 6 după începerea tratamentului cu Preotact.

Copii și adolescenți

Preotact nu trebuie utilizat la copii sau la adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Preotact împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau ați putea să utilizați orice alte medicamente.

Trebuie să utilizați Preotact cu precauție dacă luați medicamente pentru inimă (de exemplu digoxină sau alte digitalice cunoscute).

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu folosiți Preotact dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă aveți amețeli, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Preotact conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză.

Aceasta înseamnă că esențialmente este un medicament „fără sodiu”.

3. Cum să utilizați Preotact

Utilizați întotdeauna Preotact exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozaj

Doza recomandată este de 100 microgame pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați suplimentar calciu și vitamina D. Tot el vă va spune și cât să luați în fiecare zi.

Metoda de administrare

Înainte de a fi folosit pentru prima dată, medicamentul din stiloul preumplut Preotact trebuie să fie amestecat (vă rugăm să vedeți ”Instrucțiuni de utilizare”).

După această amestecare, stiloul preumplut Preotact este gata de utilizare și medicamentul este gata să fie injectat în abdomen (sub piele).

Când nu îl mai folosiți, puneți stiloul preumplut înapoi în frigider.

Informații importante la utilizarea Preotact

- Faceți-vă injecția cu Preotact la scurt timp după ce ați luat stiloul preumplut din frigider.
- Puneți stiloul preumplut înapoi în frigider imediat după ce l-ați folosit. **Nu agitați** stiloul preumplut (nici înainte, nici după injecție) deoarece efectul medicamentului poate fi anulat.
- Folosiți un ac nou la fiecare injecție și aruncați acul după fiecare utilizare.
- Nu stocați niciodată stiloul preumplut cu acul atașat.
- Întotdeauna atașați un ac nou înainte de utilizare.
- Nu folosiți împreună cu nimeni stiloul preumplut.

Pentru a ști cum se folosește stiloul preumplut, citiți ”Instrucțiuni de utilizare”.

Durata tratamentului

Folosiți Preotact atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră – de obicei nu mai mult de 24 de luni.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Preotact

Dacă vă injectați accidental mai mult de o doză de Preotact pe zi, contactați imediat medicul sau farmacistul dumneavoastră

Dacă uitați să utilizați Preotact

Dacă uitați să utilizați Preotact (sau nu puteți lua doza la momentul potrivit), luați medicamentul cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Nu injectați niciodată mai mult de o doză în aceeași zi.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Preotact

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să întrerupeți tratamentul cu Preotact înainte de perioada prescrisă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Preotact poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- cantități crescute ale calciului în sânge,
- cantități crescute ale calciului în urină,
- greață.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de spate,
- constipație, diaree,
- rezistență scăzută a mușchilor, crampe musculare, amețeală,
- înroșire a pielii (eritem) la locul de injectare,
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- durere de cap, durere în extremități,
- stomac deranjat, vărsături,
- oboseală.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- durere abdominală,
- gripă,
- cantități crescute ale acidului uric în sânge,
- creștere a cantității fosfatazei alcaline în sânge,
- iritare a pielii la locul de injectare,
- pierdere a poftei de mâncare,
- tulburări ale mirosului și gustului.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Preotact

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Preotact după data de expirare înscrisă pe stiloul preumplut și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de amestecare

- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- Nu congelați.
- Păstrați Preotact protejat de lumină.

După amestecare

- Păstrați în frigider (2-8°C).
- Nu congelați.
- Păstrați stiloul preumplut amestecat pentru maxim 28 de zile în frigider. Nu utilizați acest medicament mai mult de 28 de zile după ce a fost amestecat.
- Puteți păstra stiloul preumplut amestecat până la 7 zile în afara frigiderului (la temperaturi sub 25 °C) , din timpul de utilizare de 28 de zile.
- Nu utilizați acest medicament dacă nu a fost păstrat corespunzător, chiar dacă nu este folosit.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că devine neclar sau colorat, .

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Preotact

Substanța activă este parathormonul. Fiecare stilou preumplut conține 1,61 mg parathormon corespunzător la 14 doze. După reconstituire, fiecare doză de 71,4 microlitri conține 100 micrograme parathormon.

Alte ingrediente:

Pulberea conține:

- clorură de sodiu,
- manitol,
- acid citric monohidrat,
- acid clorhidric
- hidroxid de sodiu.

Solventul conține

- metacrezol
- apă pentru injectare.

Cum arată Preotact și conținutul ambalajului

Preotact este o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în stilou preumplut. Preotact este furnizat sub formă de stilou preumplut cu o casetă. Primul compartiment conține 1,61 mg parathormon sub formă de pulbere și al doilea compartiment conține 1,13 ml de solvent

Preotact este disponibil în ambalaje cu 2 stilouri preumplute.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Nycomed Danmark ApS
Langebjerger 1
DK-4000 Roskilde
Danemarca

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

PREOTACT

STILOU PREUPLUT

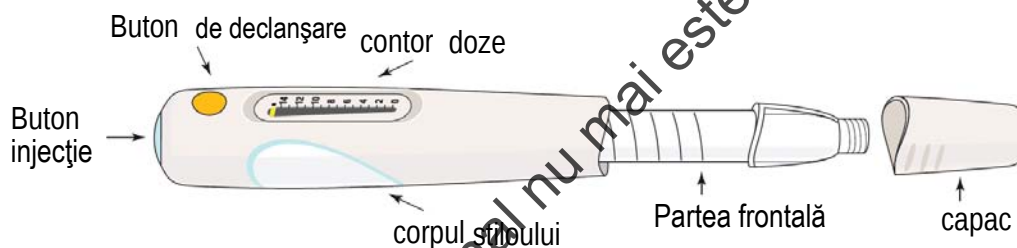
Stiloul preumplut Preotact a fost creat special pentru a vă facilita administrarea tratamentului pentru osteoporoză.

Înainte de a efectua prima injecție cu noul stilou preumplut, trebuie să adăugați un ac și să amestecați medicamentul respectând instrucțiunile din această broșură. Amestecați doar conținutul unui singur stilou la un anumit moment dat.

Stiloul preumplut conține medicament pentru 14 zile.

În fiecare zi trebuie să vă asigurați că medicamentul are un aspect transparent, adăugați un nou ac, faceți injecția la nivelul abdomenului, iar apoi eliminați acul înainte de a depozita stiloul preumplut în frigider (2-8°C).

Stiloul preumplut înainte de amestecare:



Stiloul preumplut după amestecare:



Citiți informațiile din aceste casete cu grijă – acestea conțin informații importante pentru dumneavoastră.

Etapele ce trebuie urmate în cazul unui nou stilou preumplut:

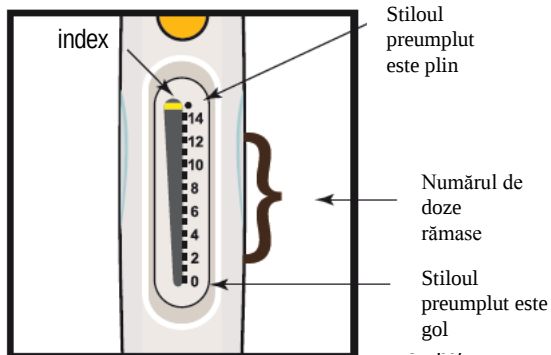
- Adăugați un ac
- Amestecați medicamentul
- Eliminați aerul rămas (pregătiți stiloul)
- Injecțați doza dumneavoastră zilnică sau depozitați stiloul preumplut

Etapele ce trebuie urmate în cazul fiecăreia din cele 14 injecții

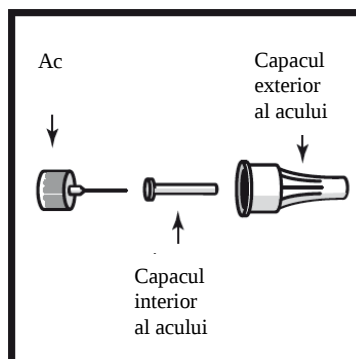
- Adăugați un ac
- Efectuați injecția zilnică

- Depozitați stiloul preumplut

Contorul dozelor



Acul

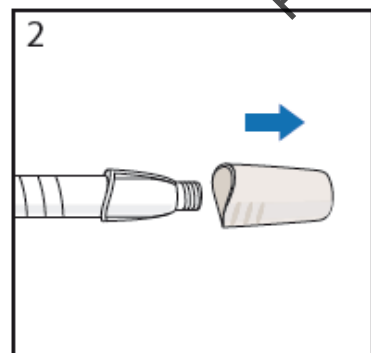


Atunci când primiți stiloul preumplut, marcajul indică ●, pentru a arăta că este plin.
Atunci când marcajul indică 0, stiloul preumplut este gol și trebuie să utilizați un nou stilou preumplut.

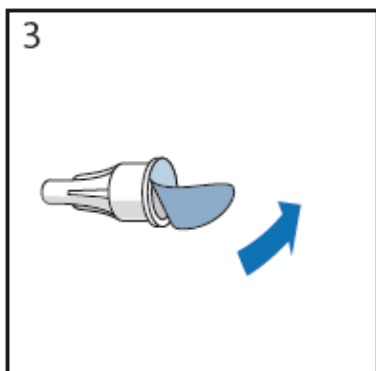
Adăugarea unui ac



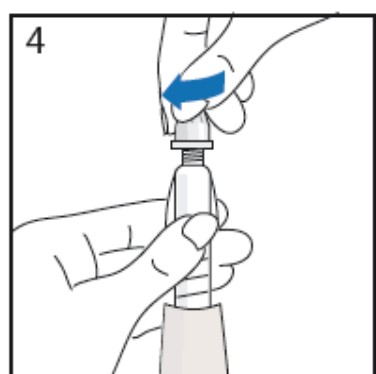
Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă înainte de a manipula stiloul preumplut.



Extrageți capacul în linie dreaptă de pe capătul frontal al stiloului preumplut.



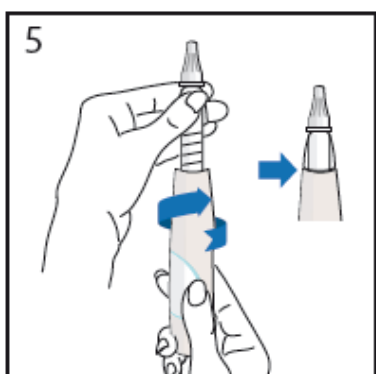
Desprindeți folia de protecție de pe capacul acului.



Ținând de capătul frontal al stiloului preumplut, înșurubați acul complet pe capătul frontal al stiloului preumplut.

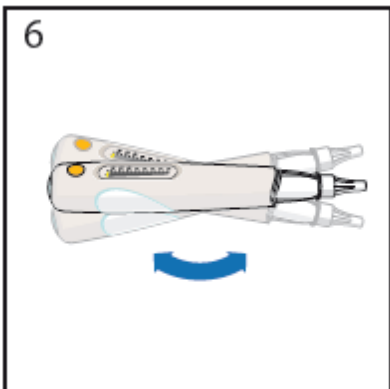
Nu trebuie să apăsați pe butonul de declanșare galben în timp ce manipulați stiloul preumplut – dacă apăsați în mod accidental pe acesta, butonul albastru pentru injecție va ieși în afară.
Nu apăsați pe acesta până în momentul care vă este indicat în acest sens în acest prospect.

Amestecarea medicamentului



„clic”

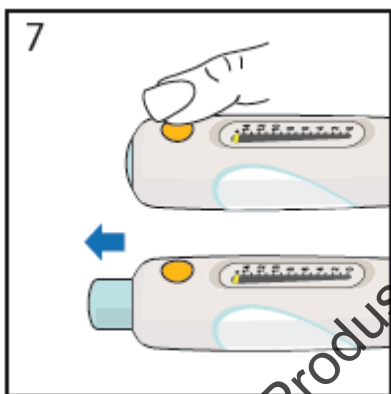
- **Țineți capătul cu ac drept în sus**
- Asamblați stiloul preumplut până ce partea frontală intră în contact cu corpul stiloului. La final veți auzi un sunet asemănător unui clic.



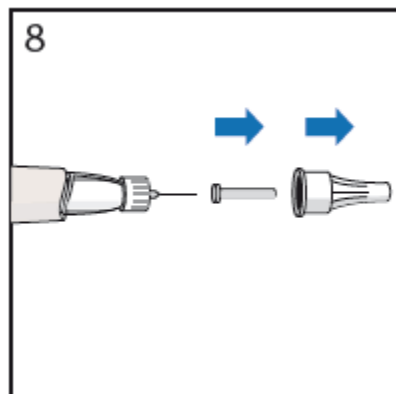
- Rotiți **ușor** stiloul preumplut înainte și înapoi de câteva ori pentru a amesteca medicamentul
- Așteptați aproximativ un minut înainte ca medicamentul să fie complet amestecat
- Asigurați-vă că medicamentul are un aspect transparent

Nu agitați stiloul preumplut

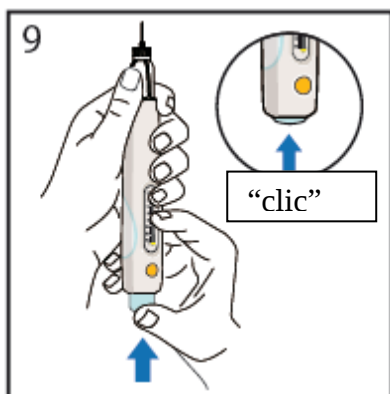
Pregătirea noului stilou preumplut pentru utilizare – eliminarea aerului (pregătirea stiloului)



Apăsați pe butonul de declanșare galben astfel încât butonul albastru pentru injecție să iasă în afară

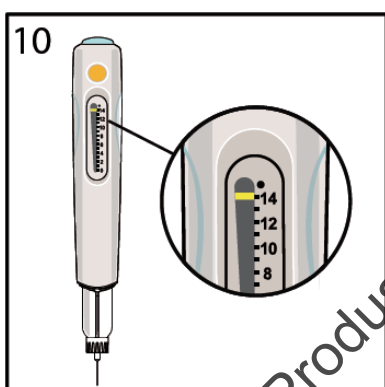


Îndepărtați ambele capace ale acului.
Păstrați capacul exterior al acului, veți avea nevoie de acesta pentru a demonta acul după injecție.



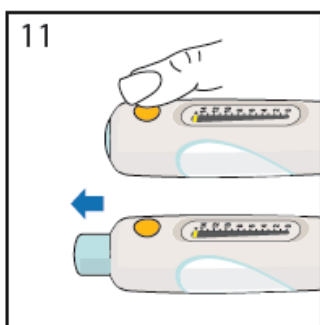
Țineți acul drept în sus și apăsați pe butonul albastru pentru injecție până ce acesta este complet apăsat. Veți auzi un „clic” (vezi imaginea). Astfel, veți elimina o mare parte din aerul din stiloul preumplut – această procedură se numește pregătirea stiloului.

- Trebuie să efectuați aceasta de fiecare dată când amestecați medicamentul pentru un nou stilou preumplut.
- O parte din medicație se poate scurge în afara stiloului – este un lucru normal.
- În interiorul stiloului poate rămâne o mică bulă de aer – este un lucru normal.

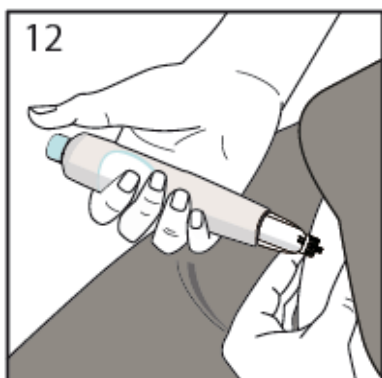


Contorul de doze indică acum 14 iar stiloul preumplut este gata de utilizare. Puteți alege să continuați acum cu realizarea injecției zilnice sau să depozitați stiloul preumplut în frigider, conform descrierii de la sfârșitul acestor instrucțiuni.

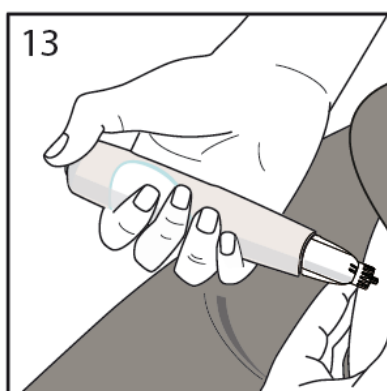
Injecția zilnică



- Asigurați-vă că pe stiloul preumplut este montat un ac (vezi pozele 3 și 4).
- Dacă tocmai ați amestecat un nou stilou preumplut, puteți deja utiliza acul.
- Apăsați pe butonul galben de declanșare pentru ca butonul pentru injecție să iasă în afară.

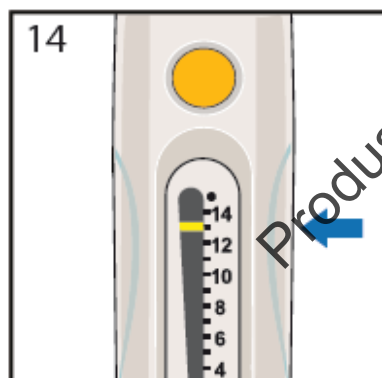


Prindeți o parte de piele de pe abdomen și realizați injectia la un unghi de 90° conform indicațiilor medicului dumneavoastră sau ale asistentei.



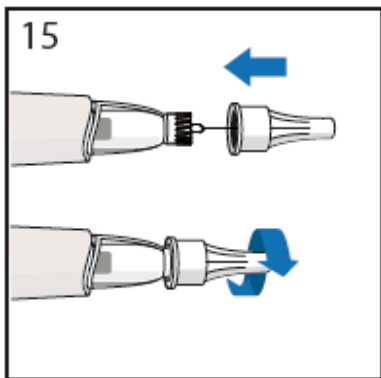
10 secs.

Apăsați pe butonul pentru injecție albastru complet până ce rămâne în poziție - apoi **numărați ușor până la 10** și extrageți acul din piele



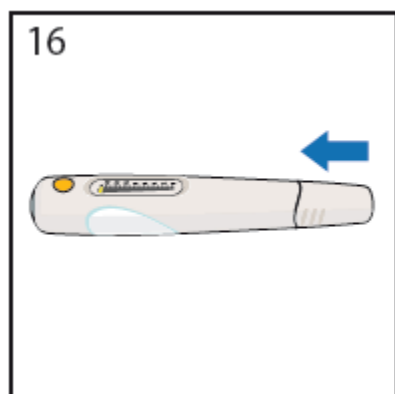
Numărul dozelor a scăzut cu o unitate

Produsul medicinal nu mai este autorizat



- Așezați capacul exterior peste ac.
- Desprindeți acul.
- Eliminați acul conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistentă.

Utilizați fiecare ac doar o dată.



Așezați capacul peste stiloul preumplut și așezați-l în frigider.

Informații practice

- Stiloul preumplut are data de expirare tipărită pe acesta; medicamentul nu trebuie utilizat după această dată.
- Medicamentul nu trebuie utilizat timp de mai mult de 28 zile după ce a fost amestecat.
- Stiloul preumplut neamestecat poate fi depozitat la temperaturi de 2-25°C.
- Îndepărtați acul după fiecare injecție zilnică și reasezați stiloul preumplut în frigider la 2-8°C.
- Stiloul preumplut amestecat poate fi păstrat timp de până la 7 zile la o temperatură a camerei de 2-25°C.
- Protejați medicamentul și stiloul preumplut împotriva razelor directe ale soarelui.
- Nu utilizați medicamentul dacă nu are un aspect transparent.
- Nu depozitați stiloul preumplut împreună cu acul.
- Nu folosiți medicația pentru alte persoane.
- Dacă stiloul preumplut suferă un impact, trebuie să-l înlocuiți.