

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Preotact 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i en förfylld penna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld penna som innehåller en cylinderampull innehåller 1,61 mg parathormon motsvarande 14 doser.

Efter beredning innehåller varje dos à 71,4 mikroliter 100 mikrogram parathormon, framställd i *Escherichia coli* med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver och klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Preotact är avsett för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för frakturer (se avsnitt 5.1).

Incidensen av vertebrala frakturer reduceras signifikant men detta har ej visats för höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 100 mikrogram parathormon en gång dagligen.

Patienterna ska få tillägg av kalcium och D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

Data stöder kontinuerlig behandling med Preotact i upp till 24 månader (se avsnitt 4.4).

Efter behandling med Preotact kan patienterna behandlas med en bisfosfonat för att ytterligare öka bentätheten (se avsnitt 5.1).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min). Det saknas data avseende patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Preotact ska därför inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7–9). Det saknas data avseende patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Preotact ska därför inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Preotact hos patienter under 18 år har inte studerats. Behandling med Preotact av barn med osteoporos och hög risk för frakturer är ej tillämplig.

Äldre

Det krävs ingen dosjustering på grund av ålder (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Dosen ges som subkutan injektion i buken.

Patienterna måste utbildas i korrekt injektionsteknik (se avsnitt 6.6). I förpackningen finns en bruksanvisning som visar hur man använder pennan på rätt sätt.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Preotact är kontraindicerat till patienter

- med överkänslighet mot parathormon eller något hjälpämne (se avsnitt 6.1)
- som får eller tidigare har fått strålbehandling av skelettet
- med maligniteter eller metastaser i skelettet
- med befintlig hyperkalcemi och andra störningar i kalcium- och fosfatmetabolismen
- med andra metabola besjukdomar än primär osteoporos (inklusive hyperparatyreoidism och Pagets besjukdom)
- med oförklarlig förhöjning av benspecifikt alkaliskt fosfat
- med gravt nedsatt njurfunktion
- med gravt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kontroll av patienter under behandlingen

Patienter som påbörjat behandling med Preotact ska kontrolleras månad 1, 3 och 6 med avseende på förhöjda nivåer av kalcium i serum och/eller urin. Hos patienter vars totala serumkalcium ligger inom normalvärdena vid 6-månaderskontrollen rekommenderas ingen ytterligare kontroll.

Förhöjt serumkalcium har observerats vid behandling med Preotact. Serumkalcium når maximal koncentration 6-8 timmar efter dosering och återgår vanligen till utgångsvärde 20-24 timmar efter varje administrering av parathormon. Eventuella blodprov för att kontrollera kalciumnivån ska därför tas minst 20 timmar efter den senaste injektionen.

Behandling av förhöjt serumkalcium

Patienter med kvarstående förhöjt serumkalcium (över den högre normalgränsen) ska utvärderas med avseende på bakomliggande sjukdom (t ex hyperparatyreoidism). Om ingen bakomliggande sjukdom hittas, ska patienten behandlas enligt följande:

- Tillägget av kalcium och D-vitamin sätts ut.
- Doseringsfrekvensen av Preotact ändras till 100 mikrogram varannan dag.
- Om de förhöjda nivåerna kvarstår ska behandlingen med Preotact avbrytas och patienten kontrolleras tills värdena åter är normala.

Försiktighet ska iakttas vid

Patienter med befintlig hyperkalciuri

Preotact har studerats hos patienter med befintlig hyperkalciuri. Hos dessa patienter var det mer sannolikt att Preotact skulle förvärra bakomliggande hyperkalciuri.

Patienter med urolitiasis

Preotact har inte studerats hos patienter med aktiv urolitiasis. Preotact ska användas med försiktighet till patienter med aktiv eller tidigare urolitiasis.

Patienter som behandlas med hjärtglykosider

Försiktighet ska iakttas hos patienter som får hjärtglykosider p g a risk för digitalistoxicitet om hyperkalcemi utvecklas (se avsnitt 4.5).

Behandlingstid

Studier på råttor tyder på ökad förekomst av osteosarkom vid långtidsbehandling med Preotact (se avsnitt 5.3). Osteosarkom förekom endast vid doser som gav systemisk exponering som var ≥ 27 gånger högre än vad som observerats hos människa vid dosen 100 mikrogram. Tills ytterligare kliniska data blir tillgängliga ska den rekommenderade behandlingstiden på 24 månader inte överskridas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Parathormon är en naturlig peptid som inte metaboliseras av och inte hämmar hepatiska mikrosomala läkemedelsmetaboliserande enzymer (t ex cytokrom P450 isoenzymer). Dessutom är parathormon inte proteinbundet och det har låg distributionsvolym. Följaktligen förväntas inga interaktioner med andra läkemedel och specifika interaktionsstudier har inte gjorts. I kliniska prövningar sågs ingen risk för läkemedelsinteraktioner.

På grund av verkningsmekanismen kan samtidig användning av Preotact och hjärtglykosider, om hyperkalcemi utvecklas, predisponera patienter för digitalistoxicitet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga data tillgängliga om användning av parathormon på fertila kvinnor, under graviditet och amning. Djurstudier av reproduktionstoxicitet är ofullständiga (se avsnitt 5.3).

Parathormon ska inte användas av fertila kvinnor, under graviditet och amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Efter om episoder av yrsel har beskrivits hos patienter som behandlats med Preotact, bör man avstå från att köra bil eller använda maskiner tills symtomen har klingat av.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningsdata baseras på två placebokontrollerade studier omfattande 2642 post-menopausala kvinnor med osteoporos av vilka 1341 fick parathormon. Cirka 71,4% av patienterna som fick parathormon rapporterade minst en biverkning.

Hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri är kända farmakodynamiska effekter av parathormon i mag-tarmkanal, njurar och skelett. Hyperkalcemi rapporterades hos 25,3% av patienterna och hyperkalciuri hos 39,3% av patienterna som behandlades med Preotact. Hyperkalcemin var övergående och rapporterades främst under behandlingens tre första månader. Den kontrollerades med hjälp av laboratorievärden och en i förväg specificerad algoritm i de kliniska prövningarna (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Illamående var den enda övriga mycket vanliga biverkningen som rapporterades.

I tabellen nedan visas en översikt av biverkningar med minst 0,5% högre incidens i parathormon-gruppen jämfört med placebo-gruppen. Följande kategorier används för att rangordna biverkningarna efter frekvens och förekomst: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga

(≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000) inklusive enskilda rapporter.

Organsystem	Parathormon N=1341 (%)
Infektioner och infestationer	
<i>Mindre vanliga</i>	
Influensa	0,5
Metabolism och nutrition	
<i>Mycket vanliga</i>	
Hyperkalcemi	25,3
<i>Vanliga</i>	
Förhöjt blodkalcium	3,1
<i>Mindre vanliga</i>	
Ökad mängd alkaliskt fosfat i blod	0,8
Anorexi	0,6
Ökad mängd urinsyra i blod	0,6
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	
Huvudvärk	9,3
Yrsel	3,9
<i>Mindre vanliga</i>	
Dysgeusi	0,8
Parosmi	0,7
Hjärtat	
<i>Vanliga</i>	
Palpitationer	1,0
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	
Illamående	13,5
<i>Vanliga</i>	
Kräkningar	2,5
Förstoppning	1,8
Dyspepsi	1,3
Diarré	1,0
<i>Mindre vanliga</i>	
Buksmärta	0,8
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Vanliga</i>	
Muskelkramper	1,1
Smärta i extremitet	1,1
Ryggsmärta	1,0
Njurar och urinvägar	
<i>Mycket vanliga</i>	
Hyperkalciuri	39,3
<i>Vanliga</i>	
Ökad kvot urinkalcium/kreatinin	2,9

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Förhöjt urinkalcium	2,2
---------------------	-----

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga

Erytem vid injektionsstället	2,6
Trötthet	1,8
Asteni	1,2

Mindre vanliga

Irritation vid injektionsstället	0,9
----------------------------------	-----

Preotact ökar koncentrationen av urinsyra i serum. Av patienterna som fick 100 mikrogram parathormon rapporterades en ökning av urinsyra i blod hos 8 patienter (0,6%) och hyperurikemi rapporterades hos 5 patienter (0,4%). Gikt, artralgi och nefrolitiasis rapporterades som biverkningar, men något samband mellan ökning av urinsyra och behandling med Preotact har inte fastställts.

Antikroppar mot parathormon

I en stor klinisk fas III-studie upptäcktes antikroppar mot parathormon hos 3% av kvinnorna som fick Preotact jämfört med 0,2% av kvinnorna som fick placebo. Hos kvinnorna med en positiv titer fanns det inget som tydde på överkänslighetsreaktioner, allergiska reaktioner, påverkan på behandlingssvar eller serumkalcium.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

I kliniska prövningar med Preotact har oavsiktlig överdos rapporterats.

Preotact har givits som engångsdos upp till 5 mikrogram/kg och i upprepade doser upp till 3 mikrogram/kg/dag i 3 dagar samt upp till 2,5 mikrogram/kg/dag i 7 dagar. De effekter av överdosering som kan förväntas innefattar fördröjd hyperkalcemi, illamående, kräkningar, yrsel och huvudvärk.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för Preotact. Behandling av misstänkt överdos bör innefatta tillfälligt avbrott av behandlingen, kontroll av serumkalcium samt lämpliga understödjande åtgärder, t ex hydrering. På grund av Preotacts relativt kortvariga farmakologiska aktivitet bör ytterligare åtgärder inte vara nödvändiga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, paratyreoideahormoner och analoger, ATC-kod: H05AA03

Verkningsmekanism

Preotact innehåller rekombinant humant parathormon som är identiskt med hela den naturliga polypeptidkedjan av 84 aminosyror.

Fysiologiska effekter av parathormon inkluderar stimulering av bennybildning genom direkt effekt på benbildande celler (osteoblaster) och indirekt effekt som ökar kalciumupptaget i tarmen och ger en ökad tubulär återabsorption av kalcium samt ökad utsöndring av fosfat via njurarna.

Farmakodynamisk effekt

Effekten av parathormon på skelettet beror på den systemiska exponeringens mönster. Övergående ökning av parathormonnivån efter subkutan injektion av Preotact stimulerar bennybildning på

trabekulära och kortikala (periosteala och/eller endostala) benytor genom stimulering av företrädesvis den osteoblastiska aktiviteten framför den osteoklastiska.

Effekt på serumkalciumkoncentrationen

Parathormon är det hormon som huvudsakligen reglerar serumkalciums homeostas. Som svar på subkutana doser av Preotact (100 mikrogram parathormon) ökar den totala serumkalciumnivån gradvis och når maximal koncentration ungefär 6-8 timmar efter administrering (genomsnittlig ökning hos 129 patienter, 0,15 mmol/l). Vanligen återgår serumkalciumnivån till det ursprungliga värdet 24 timmar efter administrering.

I två placebokontrollerade studier med 2642 postmenopausala kvinnor med osteoporos rapporterades hyperkalcemi hos 25,3% av de patienter som behandlades med Preotact jämfört med 4,3% av de som fick placebo. Hyperkalcemin var övergående och rapporterades främst under behandlingens tre första månader. Den kontrollerades med hjälp av laboratorievärden och en i förväg specificerad algoritm i kliniska prövningar (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Klinisk effekt

Effekt på frakturincidens

Den pivotala studien var en 18 månader lång dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (TOP) av Preotacts effekt på frakturincidensen hos kvinnor med postmenopausal osteoporos.

Totalt 2532 patienter i åldern 45-94 år (8,1% var 45-54 år och 11,4% 65-75 år) randomiserades till behandling med Preotact 100 mikrogram/dag (1286 patienter) eller placebo (1246 patienter) med ett dagligt tillägg av kalcium (700 mg) och D-vitamin (400 IE).

Totalt hade cirka 19% av patienterna i varje behandlingsgrupp minst en befintlig kotfraktur vid studiens början. Genomsnittlig T-score i ländryggen var vid baseline cirka -3,0 i båda behandlingsgrupperna.

Av de 2532 randomiserade intention-to-treat (ITT)-patienterna drabbades totalt 59 patienter av minst en ny kotfraktur: 42 i placebo-gruppen (3,37%) och 17 i Preotact-gruppen (1,32%), $p=0,001$. Patienterna i Preotact-gruppen hade 61% relativ riskreduktion för en ny kotfraktur vid 18 månader jämfört med placebo-gruppen.

48 kvinnor måste behandlas under en mediantid på 18 månader för att förhindra en eller flera nya kotfrakturer. För patienter med befintlig fraktur är number needed to treat (NNT) 21 patienter.

Det var ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna för incidens av övriga kliniska frakturer (kotfraktur exkluderat): 5,52% för Preotact jämfört med 5,86% för placebo.

Den mest relevanta frakturreduktionen observerades hos patienter med hög frakturrisik såsom patienter med tidigare frakturer och patienter med T-score i ländryggen ≤ -3 .

Av de patienter som deltog i fas III-studien var relativt få i åldern 45-54 år och i menopaus sedan kortare tid än 5 år (2-3%). Resultaten för dessa patienter skilde sig inte från resultaten för studien som helhet.

Effekt på bentäthet (BMD)

I den pivotala studien ökade Preotact BMD i ländryggen med 6,5% jämfört med -0,3% för placebo efter 18 månaders behandling ($p<0,001$). Vid studiens endpoint sågs signifikant ökning av BMD i höft; 1,0% totalt, 1,8% i lårbenshals och 1,0% i trochanter för Preotact jämfört med -1,1% totalt, -0,7% i lårbenshals och -0,6%, i trochanter för placebo ($p<0,001$).

Fortsatt behandling i upp till 24 månader i en öppen uppföljningsstudie resulterade i fortsatt ökning av bentätheten. Jämfört med utgångsvärdet ökade BMD i ländrygg med 6,8% och i lårbenshals med 2,2% hos patienter som behandlades med Preotact.

Effekten av Preotact på benarkitekturen utvärderades med QCT (quantitative computer tomography) och perifer QCT. Volymetrisk trabekulär BMD i ländryggen hade efter 18 månader ökat med 38% jämfört med baseline. På samma sätt ökade volymetrisk trabekulär BMD totalt i höften med 4,7%. Liknande ökningars sågs i lårbenshals, trochanter och intertrokantärt. Behandling med Preotact minskade volymetrisk kortikal BMD (mätt vid distala radius och corpus tibiae) medan periosteal omkrets och index av kortikal benstyrka bevarades.

Under den 24 månader långa kombinationsbehandlingsstudien med alendronat (PaTH) utvärderades effekten av Preotact på benarkitekturen med QCT. Volymetrisk trabekulär BMD i ländryggen hade efter 12 månader ökat med 26% (Preotact), 13% (Preotact och alendronat) respektive 11% (alendronat) jämfört med baseline. På samma sätt ökade volymetrisk trabekulär BMD totalt i höften med 9%, 6% respektive 2% i de tre grupperna.

Behandling av osteoporos med kombinationsbehandling och sekventiell behandling
PaTH-studien, som sponsrades av National Institute of Health (NIH), var en randomiserad, placebokontrollerad, 2-årig, dubbelblind multicenterstudie med Preotact och alendronat som monoterapi och i kombination för behandling av postmenopausal osteoporos. Inklusionskriterierna inbegrep kvinnor mellan 55 och 85 år med T-score under -2,5 eller under -2 och minst en ytterligare riskfaktor för fraktur. Alla kvinnor fick tillägg av kalcium (400–500 mg) och D-vitamin (400 IE).

Totalt 238 postmenopausala kvinnor randomiserades till en av följande behandlingsgrupper under 12 månader: Preotact (100 mikrogram parathormon), alendronat (10 mg) eller en kombination av båda. Under studiens andra år randomiserades kvinnorna i den grupp som ursprungligen fick Preotact till antingen alendronat eller matchande placebo, och kvinnorna i de två övriga grupperna fick alendronat.

Vid studiens början hade totalt 165 kvinnor (69%) T-score under -2,5 och 112 kvinnor (47%) rapporterade minst en fraktur efter menopaus.

Ett års behandling visade följande resultat: ökningen av BMD i ländryggen jämfört med baseline var likartad i Preotact-gruppen (6,3%) och gruppen som fick kombinationsbehandling (6,1%), men var något lägre i alendronat-gruppen (4,6%). Ökningen av BMD totalt i höften var 0,3%, 1,9% respektive 3,0% för de tre grupperna.

I slutet av det andra året (12 månader efter utsättning av Preotact) sågs en genomsnittlig ökning av BMD i ryggrad med 12,1% mätt med DXA (dual energy X-ray absorptiometry) hos patienter som fick alendronat under det andra året. Hos patienter som fick placebo under det andra året var den genomsnittliga ökningen 4,1% jämfört med baseline, men hade minskat något jämfört med slutet av 12-månadersbehandlingen med Preotact. För genomsnittlig förändring av BMD i höft sågs en ökning på 4,5% från baseline efter ett år med alendronat jämfört med en minskning med 0,1% efter ett år med placebo.

Preotact i kombination med hormonsubstitutionsterapi (HRT) visade signifikant ökning av BMD i ländrygg (7,1%, $p < 0,001$) efter 12 månader jämfört med enbart HRT (1,1%, $p < 0,001$) hos 180 postmenopausala kvinnor. Kombinationen var effektiv oavsett ålder, benomsättning vid baseline eller BMD vid baseline.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Subkutan injektion av 100 mikrogram parathormon i buken ger snabb ökning av parathormonnivån i plasma som når maximalt värde 1-2 timmar efter injektion. Genomsnittlig halveringstid är cirka 1,5

timmar. Vid subkutan injektion av 100 mikrogram parathormon i buken är absolut biotillgänglighet 55%.

Distribution

Distributionsvolumen vid steady-state efter intravenös administrering är cirka 5,4 l. Variationen mellan patienter är cirka 40%.

Biotransformering

Parathormon avlägsnas effektivt från blodet via en receptormedierad process i levern och bryts ned till mindre peptidfragment. Fragmenten som härstammar från aminoterminalen bryts ned ytterligare i cellen medan fragmenten som härstammar från karboxiterminalen frisätts tillbaka till blodet och utsöndras via njurarna. Dessa karboxiterminala fragment tros ha betydelse vid regleringen av aktiviteten av parathormon. Under normala fysiologiska tillstånd utgör hela sekvensen av parathormon (1-84) endast 5–30% av de cirkulerande formerna av molekylen, medan 70-95% förekommer som karboxiterminala fragment. Efter en subkutan dos av Preotact utgör C-terminala fragment cirka 60-90% av de cirkulerande formerna av molekylen.

Efter en intravenös dos ligger systemiskt clearance av parathormon (45,3 l/timme) nära det normala leverblodflödet vilket överensstämmer med omfattande levermetabolism av den aktiva substansen. Variabiliteten mellan patienter när det gäller systemiskt clearance är cirka 15%.

Eliminering

Parathormon metaboliseras i levern och i mindre omfattning i njurarna. Parathormon utsöndras inte ur kroppen i sin intakta form. Cirkulerande karboxiterminala fragment filtreras av njurarna men bryts senare ner till ännu mindre fragment under tubulärt återupptag.

Nedsatt leverfunktion

En liten ökning, cirka 20%, av medelvärdet av den baseline-justerade exponeringen (AUC) för parathormon, kunde ses i en studie med 6 män och 6 kvinnor med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med en matchad grupp med 12 försökspersoner med normal leverfunktion.

Inga studier har utförts med patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Den totala exponeringen och C_{max} av parathormon var något högre (22% respektive 56%) i en grupp om 8 män och 8 kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) jämfört med en matchad grupp med 16 försökspersoner med normal njurfunktion.

Farmakokinetiken för parathormon hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) har inte undersökts.

Äldre

Inga skillnader i farmakokinetiken för Preotact på grund av ålder har påvisats (intervall 47-88 år). Dosjustering hos äldre är inte nödvändig.

Kön

Läkemedlet har endast studerats på postmenopausala kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, mutagenicitet, påverkan på fertilitet och allmän reproduktion samt lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Hos apor som fick dagliga subkutana doser under 6 månader sågs en ökad förekomst av mineralisering av njurtubuli vid exponeringsnivåer under de kliniska exponeringsnivåerna.

Råttor som behandlades med dagliga injektioner under så gott som hela livstiden fick dosberoende, överdriven benbildning och ökad incidens av skelettumörer, inklusive osteosarkom, sannolikt beroende på en epigentisk mekanism. På grund av skillnaden i benfysiologi hos råttor och människa är den kliniska relevansen av dessa fynd troligen liten. Osteosarkom har inte setts i kliniska studier.

Inga studier av påverkan på foster och utveckling, peri- eller postnatal toxicitet har utförts. Det är okänt om rekombinant humant parathormon utsöndras i mjölk hos digivande djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol

Citronsyramonohydrat

Natriumklorid

Saltsyra, utspädd (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vätska

Metakresol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Färdigberedd lösning: kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 28 dagar vid 2°C-8°C. Under användningstiden på 28 dagar kan färdigberedd lösning förvaras vid högst 25°C i upp till 7 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

Förvara produkten i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Färdigberedd lösning: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Efter beredning kan produkten förvaras utanför kylskåp vid högst 25°C i upp till 7 dagar under användningstiden på 28 dagar (se avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel tillhandahålls i en förfylld penna innehållande en tvåkammar-cylinderampull.

Tillslutningen av tvåkammar-cylinderampullen består av en mittpropp, en hätta (med gummiförsegling) som tillsluter den första kammaren som innehåller frystorkat pulver och en ändpropp som tillsluter den andra kammaren som innehåller vätska för blandning.

Cylinderampull: typ I glas.

Tillslutningspropp (mitten och änden): grått brombutylgummi.

Hätta (med gummiförsegling): aluminium. Gummiförseglingen består av brombutylgummi.

Varje cylinderampull i den förfyllda pennan innehåller 1,61 mg parathormon och 1,13 ml vätska (14 doser).

Preotact finns i förpackningar om 2 förfyllda pennor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Preotact injiceras med en förfylld penna. Varje penna ska bara användas av en enskild patient. En ny steril nål ska användas vid varje injektion. Pennan kan användas med nålar för vanliga injektionspennor. Innehållet i cylinderampullen blandas i pennan. Efter beredning ska vätskan vara klar och färglös.

FÅR EJ OMSKAKAS. Skakning kan leda till denaturering av den aktiva substansen.

Preotact ska inte användas om färdigberedd lösning är grumlig, färgad eller innehåller partiklar. Se bruksanvisning för pennan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/339/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 24.04.2006

Datum för förnyat godkännande: 24.04.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är intelängre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Danmark

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilans system

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet i modul 1.8.1 i nytt godkännande finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

Risk Management Plan

MAH förbinder sig att utföra studierna och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivet i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) i version 03 som finns i modul 1.8.2. i nytt godkännande och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMPs guideline för Risk Management Systems för läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts.
- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong (2 förfyllda pennor)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Preotact 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i en förfylld penna
Parathormon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld penna innehåller 1,61 mg parathormon, motsvarande 14 doser.
Efter beredning innehåller varje dos à 71,4 mikroliter 100 mikrogram parathormon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, mannitol, citronsyramonohydrat, saltsyra, metakresol, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje förfylld penna innehåller 1,61 mg parathormon som pulver och 1,13 ml vätska.
2 förfyllda pennor per förpackning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka ej färdigberedd lösning.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Färdigberedd lösning: 28 dagar

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förfylld penna (före beredning): Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas. Förvara den förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förfylld penna (efter beredning): Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Får ej skakas. Efter beredning kan cylinderampullen förvaras vid högst 25°C i upp till 7 dagar under användningstiden på 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/339/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Preotact

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld penna

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Preotact 100 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Parathormon
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,61 mg parathormon och 1,13 ml vätska (4 doser)

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Preotact 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i en förfylld penna Parathormon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjukvårdspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Preotact är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Preotact
3. Hur du använder Preotact
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Preotact ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Preotact är och vad det används för

Preotact används till kvinnor efter klimakteriet för att behandla osteoporos (benskörhet) där risken för benbrott är hög. Osteoporos är en sjukdom som gör att skelettet blir tunt och skört. Det är särskilt vanligt hos kvinnor efter klimakteriet. Sjukdomen utvecklas gradvis så i början kanske du inte känner av några symtom. Har du osteoporos ökar risken för benbrott, särskilt i ryggrad, höfter och handleder. Osteoporos kan också ge ryggsmärta, längdminskning och krökt rygg.

Preotact minskar risken för brott på ryggradens kotor eftersom det ökar skelettets kvalitet och styrka. Det har inte visats att Preotact minskar risken för höftfraktur.

2. Vad du behöver veta innan du använder Preotact

Använd inte Preotact

- om du är allergisk mot parathormon eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om ska få eller tidigare har fått strålbehandling av skelettet.
- om du har skelettcancer.
- om du har ökad mängd kalcium i blodet eller andra störningar i kalcium- och fosfatmetabolismen.
- om du har annan bensjukdom inklusive hyperparatyreoidism (överproduktion av parathormon) eller Pagets bensjukdom.
- om du har höga värden av alkaliskt fosfat (ett enzym som produceras i kroppen; kan tyda på vissa sjukdomstillstånd i skelett och lever).
- om du har svåra njurproblem.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Preotact om du

- har en hög halt kalcium i urinen
- har njursten

- tar hjärtmedicin (t.ex. digoxin även kallat digitalis)

Mätning av kalciumnivåer i blod och/eller urin

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera hur du svarar på behandlingen. Din läkare kommer ta blod- och/eller urinprov för att mäta nivåerna av kalcium i ditt blod/din urin 1, 3 och 6 månader efter start av behandlingen med Preotact.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar under 18 år ska inte använda Preotact.

Andra läkemedel och Preotact

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Använd Preotact med försiktighet om du tar hjärtmedicin (t.ex. digoxin, även kallat digitalis).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar några läkemedel.

Använd inte Preotact om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du känner dig bättre igen.

Preotact innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Preotact

Använd alltid Preotact enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 100 mikrogram per dag.

Din läkare kan råda dig att ta kalcium- och D-vitamin-tillskott. Läkaren talar om hur mycket du ska ta varje dag.

Administreringssätt

Innan den används för första gången ska läkemedlet i Preotact förfylld penna blandas (se bruksanvisningen).

Efter att du har gjort det är den förfyllda Preotact-pennan klar för användning och färdig att injiceras i buken (under huden).

När den förfyllda pennen inte används ska den förvaras i kylskåp.

Viktig information vid användning av Preotact

- Injicera Preotact strax efter att du tagit ut den förfyllda pennen ur kylskåpet.
- Lägg tillbaka den förfyllda pennen i kylskåpet omedelbart efter att du har använt den.
- **Skaka inte** den förfyllda pennen (varken före eller efter injektion) eftersom det kan förstöra läkemedlets effekt.
- Använd en ny nål för varje injektion och kasta nålen efter användning.
- Förvara inte den förfyllda pennen med nålen i.
- Sätt alltid i en ny nål före användning.

- Dela inte din förfyllda penna med någon annan.

Se bruksanvisningen för instruktioner om hur du använder den förfyllda pennan.

Behandlingslängd

Använd Preotact så länge din läkare ordinerar det, normalt inte längre än 24 månader.

Om du har tagit för stor mängd av Preotact

Om du av misstag injicerar mer än en dos Preotact under en dag ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Preotact

Om du glömmer att ta Preotact eller inte kan ta Preotact vid den vanliga tidpunkten, ta injektionen så snart som möjligt samma dag.

Injicera aldrig mer än en dos samma dag.

Ta inte dubbla doser för att kompensera den dos du glömt.

Om du slutar att ta Preotact

Tala med din läkare om du funderar på att avsluta behandlingen innan ordinerad tidsperiod är slut. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Preotact orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 person av 10):

- ökad mängd kalcium i blodet
- ökad mängd kalcium i urinen
- illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 person av 10):

- ryggvärk
- förstoppning, diarré
- minskad muskelstyrka, muskelkramper, yrsel
- hudrodnad vid injektionsstället
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- huvudvärk
- smärta i armar och ben (extremiteter)
- magbesvär, kräkningar
- trötthet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 person av 100):

- buksmärta
- influensa
- ökad halt urinsyra i blodet
- ökad halt alkaliskt fosfat i blodet
- irritation på huden vid injektionsstället
- bristande aptit
- förändrad smak- eller luktupplevelse

Om du får några biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Preotact ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på den förfyllda sprutan och ytterkartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före beredning

- Förvaras vid högst 25°C.
- Får ej frysas.
- Förvara Preotact i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning

- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara den blandade förfyllda pennan upp till 28 dagar i kylskåp. Använd inte blandat läkemedel efter mer än 28 dagar.
- Du kan förvara den förfyllda pennan upp till 7 dagar utanför kylskåp (vid högst 25°C) under användningstiden 28 dagar.
- Använd inte läkemedlet om det inte förvarats på rätt sätt -, även om det inte är helt slut.
- Använd inte om lösningen har blivit grumlig eller färgad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är parathormon. Varje förfylld penna innehåller 1,61 mg parathormon, vilket motsvarar 14 doser. Efter beredning innehåller varje dos à 71,4 mikroliter 100 mikrogram parathormon

Övriga innehållsämnen är:

Pulvret innehåller:

- natriumklorid
- mannitol
- citronsyramonohydrat
- saltsyra
- natriumhydroxid

Vätskan innehåller

- metakresol
- vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Preotact består av pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i en förfylld penna.

Preotact tillhandahålls i en förfylld penna innehållande en cylinderampull. Den första kammaren innehåller 1,61 mg parathormon, som pulver. Den andra kammaren innehåller 1,13 ml vätska.

Preotact finns i en förpackning med 2 förfyllda pennor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde

Denna bipacksedel godkändes senast MM/ÅÅÅÅ

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BRUKSANVISNING

PREOTACT

FÖRFYLLED PENNA

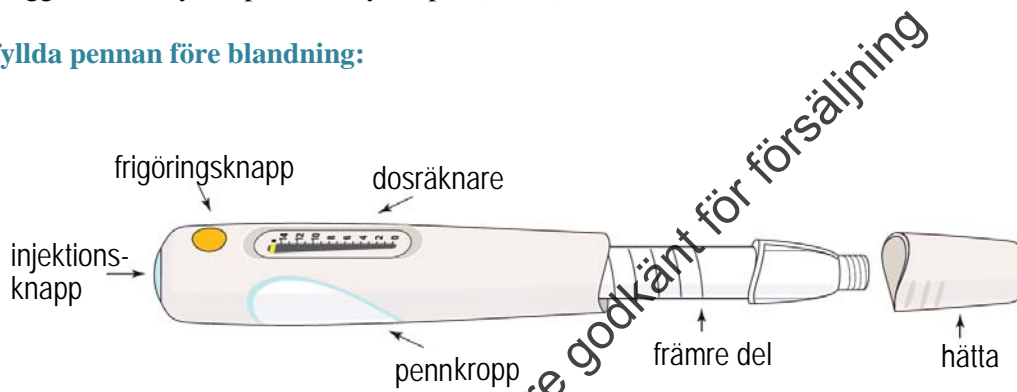
Preotact förfylld penna har utvecklats för att underlätta för dig att ta din osteoporosbehandling.

Innan du tar din första injektion med en ny förfylld penna måste du sätta i en nål och blanda läkemedlet. Följ instruktionerna i denna bruksanvisning. Blanda bara en penna åt gången.

Den förfyllda pennan innehåller läkemedel för 14 dagar.

Varje dag måste du kontrollera att lösningen är klar, sätta i en ny nål, injicera i magen och sedan kasta nålen innan du lägger den förfyllda pennan i kylskåpet (2-8°C).

Den förfyllda pennan före blandning:



Den förfyllda pennan efter blandning:



Läs informationen i rutorna noggrant – de innehåller viktig information för dig

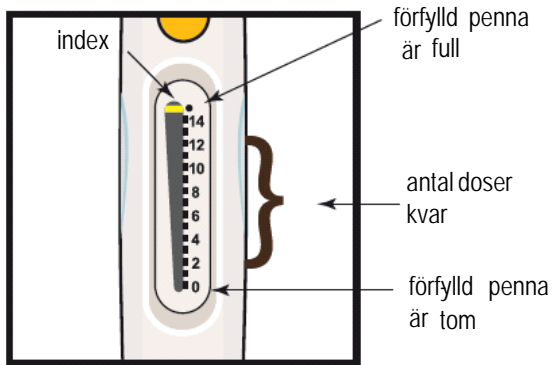
Med en ny förfylld penna går du igenom följande steg:

- Sätt i en nål
- Blanda läkemedlet
- Släpp ut överbliven luft (priming av pennan)
- Ta din dagliga dos och förvara den förfyllda pennan

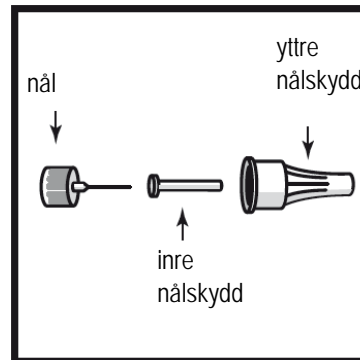
Vid varje injektion (totalt 14 st) går du igenom följande steg:

- Sätt i en nål
 - Ta den dagliga injektionen
 - Förvara den förfyllda pennan
-

Dosräknare



Nål

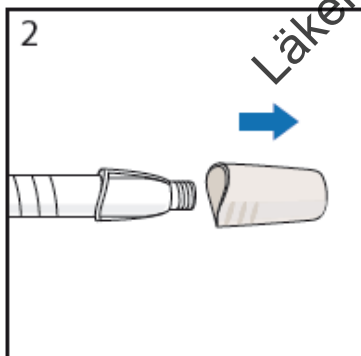


När du får din förfyllda penna visar dosräknaren ●, för att markera att den är full.
När dosräknaren visar på 0 är den förfyllda pennan tom och du måste ta en ny förfylld penna.

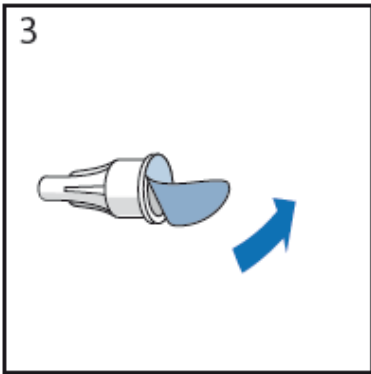
Sätt i en nål



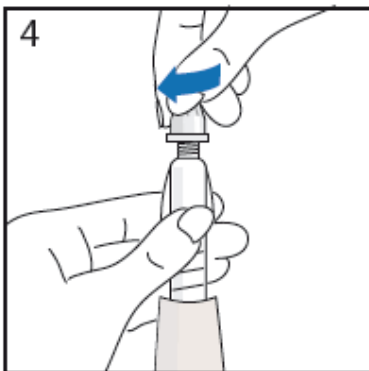
Tvätta händerna med tvål och vatten innan du hanterar den förfyllda pennan.



Dra skyddshättan rakt av från den förfyllda pennans främre del.



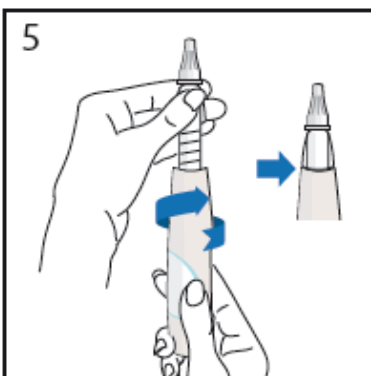
Dra av skyddspapperet från nålskyddet.



Fatta tag om den genomskinliga främre delen av den förfyllda pennan. Skruva nålen ända ned till den genomskinliga främre delen av den förfyllda pennan.

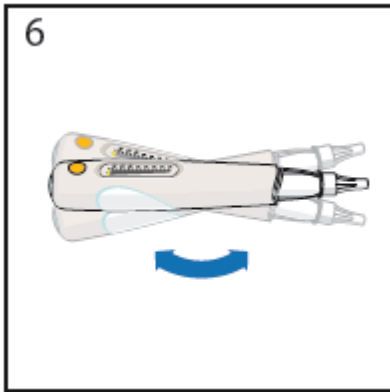
Var försiktig så att du inte trycker på den gula frigöringsknappen när du hanterar den förfyllda pennan. Om du gör det av misstag kommer den blå injektionsknappen att hamna i uttryckt läge. Tryck **inte** tillbaka den förrän det står att du ska göra det i denna bruksanvisning.

Blanda läkemedlet



“klick”

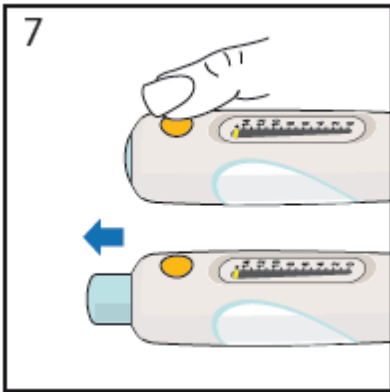
- **Rikta nålens ände rakt upp.**
- Skruva ihop den förfyllda pennan så att den genomskinliga främre delen och pennkroppen möts.
På slutet kommer du höra och känna ett **klick**.



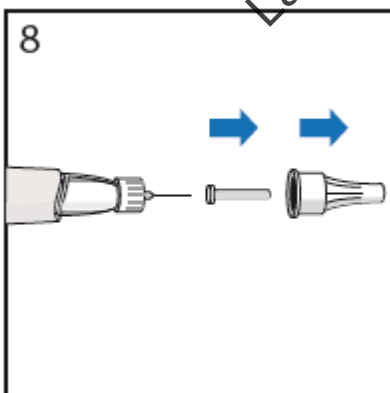
- Roter **försiktigt** den förfyllda pennen fram och tillbaka ett par gånger för att blanda läkemedlet.
- Låt stå ca en minut tills läkemedlet är fullständigt blandat.
- Kontrollera att lösningen är klar (ej grumlig).

Skaka inte den förfyllda pennen.

Förbered den förfyllda pennen för användning – släpp ut luft (priming)

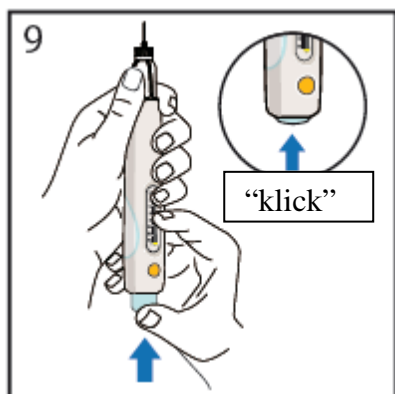


Tryck på den gula frigöringsknappen så att den blå injektionsknappen hamnar i uttryckt läge.



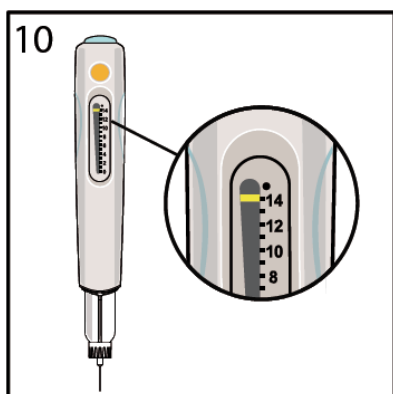
Ta av båda nålskydden.
Spara det yttre nålskyddet då du behöver det för att avlägsna nålen efter injektionen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning



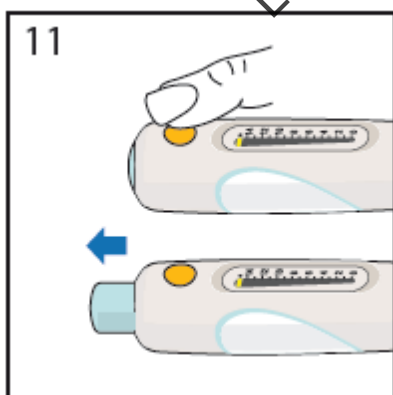
Rikta nålen rakt upp och tryck på den blå injektionsknappen tills den är helt intryckt. Du kommer höra ett "klick" (se bild). Detta kommer att frigöra det mesta av luften i den förfyllda sprutan och kallas "priming".

- Detta ska göras varje gång du blandar en ny förfylld penna.
- Läkemedel kan rinna ut – det är normalt.
- En liten luftbubbla kan bli kvar i den förfyllda penna – det är normalt.

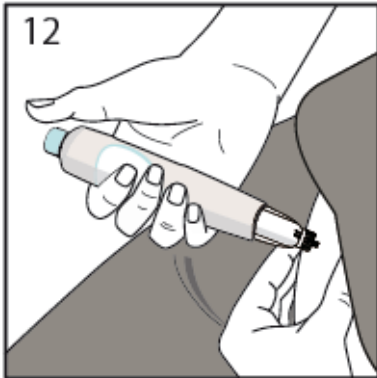


Doseräkningen visar nu 14 och den förfyllda penna är klar för användning. Nu kan du välja att fortsätta ta din dagliga injektion eller förvara den förfyllda penna i kylskåp som beskrivs i avsnittet "Praktisk information" i slutet av denna bruksanvisning.

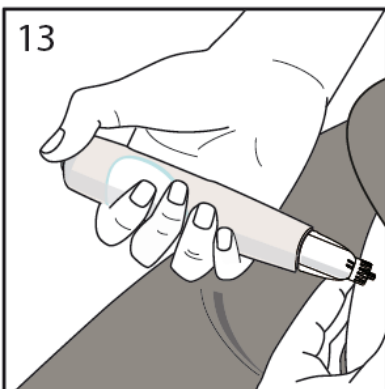
En dagliga injektionen



- Säkerställ att det sitter en nål i den förfyllda penna (se bild 3 och 4).
- Om du bara har blandat en ny förfylld penna kan du använda nålen som sitter i.
- Tryck på den gula frigöringsknappen för att frigöra den blå injektionsknappen.

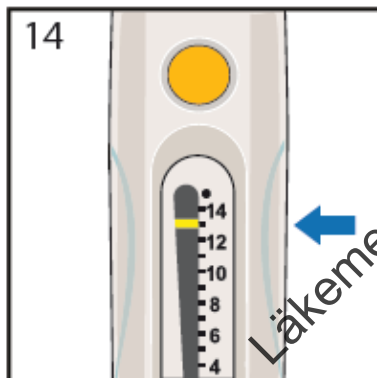


Nyp tag om skinnet på magen och injicera i 90° vinkel enligt instruktion från din läkare eller sjuksköterska.

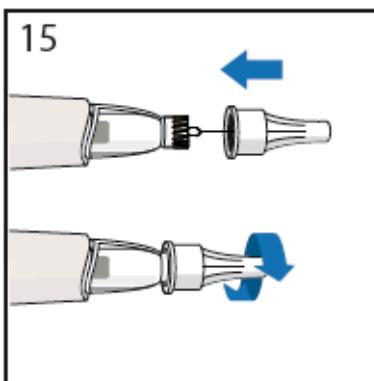


10 secs.

Tryck in den blå injektionsknappen hela vägen till den låses – **räkna sedan långsamt till 10** och avlägsna nålen från huden.

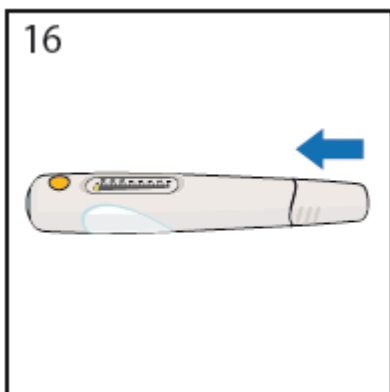


Dosräknaren visar nu en dos mindre.



- Sätt på det yttre nålskyddet.
- Skruva av nålen.
- Kasta nålen enligt instruktion från din läkare eller sjuksköterska.

Nålen är för engångsbruk.



Sätt tillbaka hättan på den förfyllda pennan och lägg tillbaka den i kylskåpet.

Praktisk information

- Utgångsdatum anges på den förfyllda pennan. Läkemedlet ska inte användas efter detta datum.
- Läkemedlet ska inte användas mer än 28 dagar efter att det blandats.
- Förfylld penna som inte blandats kan förvaras i 2-25°C.
- Avlägsna nålen efter varje daglig injektion och lägg tillbaka den förfyllda sprutan i kylskåpet i 2-8°C.
- Förfylld spruta som blandats kan förvaras i **upp till 7 dagar** i rumstemperatur 2-25°C.
- Skydda läkemedlet och den förfyllda pennan mot direkt solljus.
- Använd inte läkemedlet om lösningen är grumlig eller färgad (om den inte är klar).
- Förvara inte den förfyllda pennan med nålen i.
- Dela inte ditt läkemedel med andra.
- Om du tappar din förfyllda penna ska den bytas ut.