

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCRELEX 10 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър съдържа 10 mg мекасермин (mecasermin)*.

Всеки флакон от 4 ml съдържа 40 mg мекасермин (mecasermin)*.

*Мекасермин е ДНК рекомбинантен човешки инсулиноподобен растежен фактор-1(IGF-1), произведен в *Escherichia coli*.

Помощно вещество с известно действие:

Един милилитър съдържа 9 mg бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветна до леко жълта и бистра до леко опалесцентна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За дългосрочно лечение на изоставане в растежа при деца и юноши от 2 до 18 години с потвърден тежък първичен дефицит на инсулиноподобен растежен фактор-1 (Първичен IGF дефицит).

Тежкият първичен IGF-1 дефицит се определя от:

- Стандартно отклонение от ръста $\leq -3,0$ и
- Базални нива на IGF-1 под 2,5-ия персентил за възрастта и пола и
- Достатъчно количество на GH.
- Изключване на вторични форми на IGF-1 дефицит като недोхранване, хипопитуитаризъм, хипотиреоидизъм или хронично лечение с фармакологични дози на противовъзпалителни стероиди.

Тежкият първичен IGF дефицит включва пациенти с мутации в рецептора за GH (GHR), пострецепторния път за предаване на сигнали и дефекти в гена на IGF-1; те нямат дефицит на GH и затова не може да се очаква, че ще отговорят адекватно на лечение с екзогенен GH. В някои случаи, ако се сметне за необходимо, лекарят може да реши да подпомогне диагностицирането чрез извършване на теста "IGF-I generation test".

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с мекасермин трябва да бъде под контрола на лекар, който има опит в диагнозата и лечението на пациенти с нарушение в растежа.

Дозировка

Дозировката трябва да бъде индивидуална за всеки пациент. Препоръчителната начална доза на мекасермин е 0,04 mg/kg телесно тегло два пъти дневно, инжектирана подкожно. Ако в продължение на поне една седмица не се появят значителни нежелани реакции, дозата може да бъде увеличавана с по 0,04 mg/kg до максимална доза от 0,12 mg/kg, два пъти дневно. Дози по-големи от 0,12 mg/kg два пъти дневно, не трябва да се превишават тъй като това може да увеличи риска от развитие на неоплазия (вж. точка 4.3, 4.4. и 4.8).

Ако пациентът не понася препоръчителната доза, може да се обмисли лечение с по-ниска доза. Успехът на лечението се оценява по темпа на растеж. Най-ниската индивидуална доза, свързана със значителен растеж, е 0,04 mg/kg два пъти дневно (BID).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на мекасермин не е установена при деца на възраст под 2 години (вж. точка 5.1). Липсват данни.

Поради това този лекарствен продукт не се препоръчва при деца под 2-годишна възраст.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни относно фармакокинетиката на мекасермин при деца с чернодробни увреждания в специалната популация пациенти с тежък първичен IGF дефицит. Препоръчва се дозата да бъде определяна индивидуално за всеки пациент, както е описано в Дозировка.

Бъбречно увреждане

Има ограничени данни относно фармакокинетиката на мекасермин при деца с бъбречни увреждания в специалната популация пациенти с тежък първичен IGF дефицит. Препоръчва се дозата да бъде определяна индивидуално за всеки пациент, както е описано в Дозировка.

Начин на приложение

INCRELEX трябва да се прилага чрез подкожна инжекция малко преди или след хранене или закуска. Ако настъпи хипогликемия при препоръчителните дози и въпреки адекватния прием на храна, дозата трябва да бъде редуцирана. Ако пациентът не може да се храни по някаква причина, този лекарствен продукт трябва да бъде спрян.

Препоръчва се проследяване на глюкозата преди хранене при започване на лечението и до установяване на добре поносима доза. Ако се появяват чести симптоми на хипогликемия или тежка хипогликемия, проследяването на кръвната глюкоза трябва да продължи независимо от предпрандиалното състояние и, ако е възможно, в случай на хипогликемични симптоми.

Дозата на мекасермин никога не трябва да се увеличава, за да се компенсира една или повече пропуснати дози.

Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка инжекция, тъй като това помага да се избегне липохипертрофия.

INCRELEX не трябва да се прилага интравенозно.

Предпазна мярка преди манипулации или прилагане на лекарствения продукт

Разтворът трябва да е бистър в момента на изваждането от хладилника. Ако разтворът е мътен или съдържа частици, не трябва да се инжектира.

INCRELEX трябва да се прилага като се използват стерилни спринцовки и игли. Спринцовките трябва да имат достатъчно малък обем, за да може предписаната доза да бъде изтеглена от флакона с необходимата точност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

INCRELEX е противопоказан при деца и юноши с активна или суспектна неоплазия, както и при заболяване, или анамнеза за такова, което увеличава риска от развитие на доброкачествена или злокачествена неоплазия.

Лечението трябва да се прекъсне при установяването на неоплазия.

Тъй като INCRELEX съдържа бензилов алкохол, този лекарствен продукт не трябва да се прилага на недоносени или новородени деца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни имерки при употреба

Доброкачествени и злокачествени неоплазми

Има повишен риск от развитие на доброкачествена и злокачествена неоплазия при деца и юноши, лекувани с INCRELEX, тъй като IGF-1 играе роля при появата и прогресирането на доброкачествени и злокачествени тумори.

Има постмаркетингови съобщения за поява на доброкачествени и злокачествени неоплазми при деца и юноши, които са получили лечение с INCRELEX. Тези случаи представят разнообразие от различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, които обикновено не се наблюдават при деца (вж. точка 4.8). Повишеният риск от неоплазия може да бъде по-висок при пациенти, които приемат INCRELEX за неodobrena употреба или в дози, по-високи от препоръчителните. Сегашните познания по отношение биологията на IGF-1 показват, че IGF-1 играе роля при злокачествени заболявания във всички органи и тъкани. Затова лекарите трябва да са наблюдателни за всякакви симптоми на потенциално злокачествено заболяване.

Ако се развие доброкачествена или злокачествена неоплазия, лечението с INCRELEX категорично трябва да бъде прекратено и да се потърси подходяща медицинска помощ.

Мекасермин не е заместител на лечението с GH.

Мекасермин не трябва да се използва за повишаване на растежа при пациенти със затворена епифиза.

Мекасермин трябва да се прилага малко преди или след ядене или закуска, тъй като може да има инсулиноподобен хипогликемичен ефект. Специално внимание трябва да се обърне на малките деца, децата с анамнеза за хипогликемия и децата с недоимъчно хранене. Пациентите трябва да избягват всякакви високорискови дейности в рамките на 2-3 часа след приемане на дозата, особено при започване на лечението с мекасермин до достигане на добре поносима доза INCRELEX. Ако лице с тежка хипогликемия е в безсъзнание или не е в състояние да поглъща нормално храна, може да се наложи инжектиране на глюкагон. Лицата с история на тежка хипогликемия трябва да имат под ръка глюкагон. При назначаване на лечението лекарите трябва да обучат пациентите за признаците, симптомите и лечението на хипогликемията, включително инжектиране на глюкагон.

Може да се наложи дозата на инсулина и/или други хипогликемични лекарствени продукти да бъде редуцирана при диабетици, използващи този лекарствен продукт.

Преди започване на лечение с мекасермин се препоръчва да се направи ехокардиограма на всички пациенти. На пациентите, прекъсващи лечението, също трябва да се направи ехокардиограма. На пациенти с абнормни ехокардиографски находки или с кардиоваскуларни симптоми трябва редовно да се правят ехокардиограми.

При употребата на този лекарствен продукт са докладвани усложнения, свързани с хипертрофия на лимфоидната тъкан (напр. сливиците), такива като хъркане, сънна апнея и хроничен излив в средното ухо. Пациентите трябва да бъдат периодически преглеждани и при появата на клинични симптоми, за да се открият потенциални такива усложнения или за да се започне подходящо лечение.

Интракраниална хипертензия (ИН) с оток на папилата, промени в зрението, главоболие, гадене и/или повръщане е докладвана при пациенти, лекувани с мекасермин, както и при терапевтични дози на GH. Симптомите, свързани с интракраниална хипертензия отшумяват след спиране на лечението. Препоръчва се преглед на очните дъна в началото на лечението, периодически по време на лечението с мекасермин и при настъпване на клинични симптоми.

При пациенти, при които се наблюдава бърз растеж, може да се наблюдава изкълчване на тазобедрената става (с потенциал да доведе до аваскуларна некроза) и прогресиране на сколиозата. Тези състояния и други признаци и симптоми, за които се знае, че могат да бъдат свързани с лечението с GH, трябва да бъдат проследявани и по време на лечението с мекасермин. Всеки пациент, при който се появи накуцване или оплакване от болка в бедрото или коляното трябва да бъде наблюдаван.

При постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани с INCRELEX, са съобщени случаи на свръхчувствителност, уртикария, пруритус и еритема. Тези случаи са били както системни, така и/или локални на мястото на инжектиране. В малък брой случаи са съобщени симптоми на анафилаксия, изискващи хоспитализация. Родителите и пациентите трябва да бъдат информирани, че такива реакции са възможни и че в случай на настъпване на системна алергична реакция, лечението трябва да бъде спряно и да се потърси бързо медицинска помощ.

Лечението трябва да бъде преоценено, ако след една година пациентите не се повлияят от него.

Лица с алергични реакции към инжектиран IGF-1, които имат неочаквано високи кръвни показатели на IGF-1 след инжектиране, или непоказващи реакция за растеж без установена причина, може да имат анти тяло-отговор към инжектирания IGF-1. Това може да стане чрез образуването на анти-IGF-1 IgEs, съответно устойчиви антитела или неутрализиращи антитела. При такива случаи, трябва да се обмисли тестване за антитела.

Помощни вещества

INCRELEX съдържа 9 mg/ml бензилов алкохол като консервант.

Бензиловият алкохол може да предизвика токсични реакции и анафилактични реакции при бебета и деца до 3 години.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Проследяване

За да се подобри проследимостта на биологични лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за възможни взаимодействия
Може да се наложи дозите на инсулин и/или други хипогликемични лекарствени продукти да бъдат редуцирани (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при мъже и жени

Преди започване на лечение с мекасермин се препоръчва извършване на тест за бременност и изключване на възможността за наличие на бременност при всички жени с детероден потенциал. Също така се препоръчва на всички жени с детероден потенциал да използват адекватни контрацептивни мерки по време на лечението.

Бременност

Липсват данни или са налични ограничени данни за употребата на мекасермин при бременни.

Изследванията върху животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене по време на лечение с INCRELEX, тъй като няма достатъчно информация за отделянето на мекасермин в кърмата.

Фертилитет

Мекасермин е изследван в проучване за тератогенност при плъхове и не е имал въздействие върху фетуса при дози до 16 mg/kg (20 пъти повече от максималната препоръчителна доза при хора, на база площ на телесна повърхност) и при зайци без въздействие върху фетуса при дози от 0,5 mg/kg (2 пъти повече от максималната препоръчителна доза при хора, на база площ на телесна повърхност). Мекасермин няма ефект върху фертилитета при плъхове при използване на интравенозна доза от 0,25, 1 и 4 mg дневно (до 4 пъти клиничната експозиция с максималната препоръчителна доза при хора, на база на площ под кривата (AUC)).

Ефектът на мекасермин върху нероденото не е проучен. Поради това не е налична достатъчна информация за лекарството, за да се определи дали има значителен риск за фетуса. Не са извършвани проучвания с мекасермин при майки, които кърмят. INCRELEX не трябва да се дава на бременни или майки, които кърмят. Изисква се извършване на тест за бременност, за да се изключи бременност и използване на адекватни контрацептивни мерки при всички жени, които са в пременопауза и получават INCRELEX.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

INCRELEX може сериозно да повлияе на способността Ви да шофирате или да управлявате машини, ако получите хипогликемичен пристъп. Хипогликемията е много честа нежелана реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Данните относно нежеланите лекарствени реакции са получени общо от клинични проучвания с 413 пациенти с IGF дефицит, включително 92 пациенти с тежък първичен IGF дефицит. Данни са събрани и от източници след пускането на пазара.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания са били главоболие (44%), хипогликемия (28%), повръщане (26%), хипертрофия на мястото на инжектиране (17%) и отит на средното ухо (17%).

Интракраниална хипертензия/повишено интракраниално налягане е настъпило при 4 (0,96%) от пациентите при клиничните проучвания и е наблюдавано при нелекувани досега участници на възраст 7 – 9 години.

По време на клинични проучвания за други показания при общо приблизително 300 пациенти, са били получени съобщения за локална и/или системна свръхчувствителност при 8% от пациентите. Имало е съобщения за системна свръхчувствителност и при пост-маркетинговата употреба, като някои от случаите са били показателни за анафилаксия. Получени са и пост-маркетингови съобщения за локални алергични реакции.

Някои пациенти могат да развият антитела срещу мекасермин. Не е наблюдавано забавяне на растежа като последица от образуването на антитела.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблица 1 съдържа много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) нежелани реакции, настъпили по време на клиничните изпитвания. Във всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляване на тяхната сериозност. Други нежелани лекарствени реакции са били идентифицирани по време на употребата на INCRELEX след разрешението за употреба. Тъй като тези реакции се съобщават доброволно от популация с неопределен размер, не е възможно надеждно да се установи тяхната честота (с неизвестна честота).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органични класове	Реакции, наблюдавани в клиничните проучвания	Реакции, наблюдавани в постмаркетинговите условия
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Чести</u> : хипертрофия на тимуса	
Нарушения на имунната система		<u>С неизвестна честота</u> : системна свръхчувствителност (анафилаксия, генерализирана уртикария, агиедем, диспнея), локални алергични реакции на мястото на инжектиране (пруритус, уртикария)
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Много чести</u> : хипогликемия <u>Чести</u> : хипогликемичен припадък, хипергликемия	
Психични нарушения	<u>Нечести</u> : депресия, нервност	
Нарушения на нервната система	<u>Много чести</u> : главоболие <u>Чести</u> : гърчове, замайване, тремор <u>Нечести</u> : доброкачествена интракраниална хипертензия	
Нарушения на очите	<u>Чести</u> : оток на папилата	
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Много чести</u> : отит на средното ухо <u>Чести</u> : хипоакузис, болка в ухото, излив в средното ухо	
Сърдечни нарушения	<u>Чести</u> : сърдечен шум, тахикардия <u>Нечести</u> : кардиомегалия, камерна хипертрофия, недостатъчност на митралната клапа, недостатъчност на трикуспидалната клапа	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Чести</u> : синдром на сънната апнея, аденоидна хипертрофия, тонзиларна хипертрофия, хъркане	
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> : повръщане, болка в горната част на корема, <u>Чести</u> : болка в корема	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> : хипертрофия на кожата, нарушение на структурата на косъма	<u>С неизвестна честота</u> : алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>Много чести</u> : артралгия, болка в крайниците <u>Чести</u> : сколиоза, миалгия	
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<u>Чести</u> : меланоцитен невус	<u>С неизвестна честота</u> : Доброкачествени и злокачествени неоплазми
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Чести</u> : гинекомастия	

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u>: хипертрофия на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране <u>Чести</u>: болка на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, втвърдяване на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране <u>Нечести</u>: обрив на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, липохипертрофия	
Изследвания	<u>Нечести</u> : увеличение на теглото	
Хирургически и медицински интервенции	<u>Чести</u> : тимпаностомия	

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Неоплазми

Има постмаркетингови съобщения за доброкачествени и злокачествени неоплазми при деца и юноши, които са получили лечение с INCRELEX. Тези случаи представляват разнообразие от различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, които обикновено не се наблюдават при деца (вж. точки 4.4 и 4.3).

Системна/локална свръхчувствителност

Клинично проучване

По време на клинични проучвания за други показания (при приблизително 300 пациенти), 8% от пациентите са съобщили за реакции на локална и/или системна свръхчувствителност. Всички случаи са били леки или средни като тежест и нито един не е бил сериозен.

Пост-маркетингови съобщения

Системната свръхчувствителност включвала симптоми като анафилаксия, генерализирана уртикария, ангиоедем и диспнея. Симптомите на случаите, показателни за анафилаксия, включвали обрив, ангиоедем и диспнея. Някои пациенти са се нуждаели от хоспитализация. При повторно приемане симптомите не са появили отново при всички пациенти. Имало е и съобщения за локални алергични реакции на мястото на инжектиране. Обикновено това са били пруритус и уртикария.

Хипогликемия

От 115 участници (28%), които са имали един или повече епизоди на хипогликемия, 6 от тях са имали хипогликемични припадъци един или повече пъти. Симптоматичната хипогликемия е била предотвратявана чрез консумиране на храна малко преди или след приложението на INCRELEX.

Хипертрофия на мястото на инжектиране

Тази реакция се е появила при 71 пациенти (17%) от клиничните проучвания и най-общо е била свързана с липсата на правилно редуване на местата на инжектиране. Когато инжекциите са били правилно разпределени, състоянието е било овладяно.

Тонзиларна хипертрофия

Наблюдавана е при 38 пациенти (9%), особено през първите 1 до 2 години от началото на лечението, като през следващите години степента на нарастване на сливиците намалява.

Хъркане

Обикновено настъпвало през първата година от лечението и е докладвано при 30 пациенти (7%).

Интракраниална хипертензия/повишено интракраниално налягане

Наблюдава се при 4 пациенти (0,96%); при двама пациенти лечението с INCRELEX е прекъснато и не е възобновено; при другите двама пациенти събитието не се появява отново след възобновяване на приема на INCRELEX с намалена доза. Всичките 4 пациенти са се възстановили от събитието без последици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Остро предозиране може да доведе до хипогликемия. Лечението на остро предозиране с мекасермин трябва да бъде насочено към облекчаване на хипогликемичните прояви. Трябва да се консумира глюкоза през устата или храна. Ако предозирането доведе до загуба на съзнание, може да се наложи интравенозно приложение на глюкоза или парентерално приложение на глюкагон, за да се преодолеят хипогликемичните прояви.

Продължително предозиране може да доведе до признаци и симптоми на акромегалия или гигантизм. Предозирането може да доведе до супрафизиологични нива на IGF-1 и може да увеличи риска от развитие на доброкачествен или злокачествен неоплазм.

В случай на остро или хронично предозиране приложението на INCRELEX трябва незабавно да бъде прекратено. Ако приложението на INCRELEX се възобнови, дозата не трябва да надвишава препоръчителната дневна доза (вж. точка 4.2)

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози, соматотропин и агонисти, АТС код: H01AC03

Мекасермин е човешки инсулиноподобен растежен фактор-1 (rhIGF-1), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология. IGF-1 съдържа 70 аминокиселини в една единствена верига с три вътремолекулни дисулфидни моста и е с молекулно тегло 7649 далтона. Аминокиселинната последователност на продукта е идентична на тази на ендогенния човешки IGF-1. Рекомбинантният rhIGF-1 протеин се синтезира от басктерии (*E. coli*), които са били модифицирани чрез добавяне на ген за човешки IGF-1.

Механизъм на действие

Инсулиноподобният растежен фактор-1 (IGF-1) е основният хормонален медиатор на растежа на височина. При нормални обстоятелства растежният хормон (GH) се свързва със своя рецептор в черния дроб и други тъкани и стимулира синтезата/секрецията на IGF-1. В прицелните тъкани Тип 1 рецепторът за IGF-1, който е хомоложен на инсулиновия рецептор, се

активира от IGF-1, което води до вътреклеточно сигнализиране, което стимулира множество процеси, водещи до растеж на височина. Метаболитните действия на IGF-1 са отчасти насочени към стимулиране усвояването на глюкоза, мастни киселини и аминокиселини, чиито метаболизъм подпомага растежа на тъканите.

Фармакодинамични ефекти

Известни са следните действия на ендогенния човешки IGF-1:

Тъканен растеж

Скелетният растеж се осъществява в епифизните плочки в краищата на растящата кост.

Растежът и метаболизмът на клетките на епифизните плочки се стимулират директно от GH и IGF-1.

Органен растеж: третирането на плъхове с дефицит на IGF-1 с рекомбинантен rhIGF-1 води до растеж на цялото тяло и на органите.

Клетъчен растеж: рецептори за IGF-1 имат повечето типове клетки и тъкани. IGF-1 има митогенна активност, която води до увеличаване броя на клетките в тялото.

Метаболизъм на въглехидратите

IGF-1 подтиква образуването на глюкоза в черния дроб, стимулира периферното усвояване на глюкозата и може да редуцира нивото на кръвната захар и да причини хипогликемия.

IGF-1 има инхибиторен ефект върху секрецията на инсулин.

Костен/Минерален метаболизъм

Циркулиращият IGF-1 играе важна роля за увеличаване и поддържане на костната маса. IGF-1 увеличава костната плътност.

Клинична ефикасност и безопасност

Пет клинични проучвания (4 открити и 1 двойнослепо, плацебо-контролирано) са проведени с INCRELEX. Подкожно прилагане на мекасермин, най-общо в доза, варираща от 60 до 120 $\mu\text{g/kg}$, дадени в два приема дневно (BID), е било осъществено при 92 деца с тежък първичен IGF дефицит. Пациентите са били включвани в проучванията на база на изключително нисък ръст, забавен растеж, ниска серумна концентрация на IGF-1 и нормална секреция на GH. При осемдесет и три (83) от 92 пациенти не е бил използван досега INCRELEX на изходното ниво, а 81 са били приключили поне една година лечение с INCRELEX. Изходните характеристики на 81 пациенти, оценени в първичните и вторичните анализи на ефикасността от комбинираните проучвания са (средна стойност $\pm$ SD): хронологична възраст (години): $6,8 \pm 3,8$; възрастов диапазон (години): 1,7 до 17,5; ръст (cm): $84,1 \pm 15,8$; скор на стандартното отклонение на ръста (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; скорост на растежа (cm/год): $2,6 \pm 1,7$; SDS на скоростта на растежа: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1 SDS: $-4,2 \pm 2,0$; и костна възраст (години): $3,8 \pm 2,8$. От тях 72 (89%) са били с фенотип, подобен на синдрома на Laron; 7 (9%) са имали делеция в гена за GH, 1 (1%) е имал неутрализиращи антитела срещу GH, а 1 (1%) е имал изолиран генетичен дефицит на GH. Четиридесет и шест (57%) от пациентите са били мъже; 66 (81%) са били от бялата раса. В изходната фаза седемдесет и четири (91%) от пациентите са били в предпубертетна възраст.

Годишните резултати за скоростта на растежа, SDS на скоростта на растежа и SDS растежа до година 8 са показани в таблица 2. Данни за скоростта на растежа преди започване на лечението са известни за 75 пациенти. Скоростите на растежа за дадена година лечение са сравнени чрез t-тестове по двойки със скоростите на растежа преди започване на лечението при същите пациенти, които са завършили съответната година лечение. Темповете на растеж за годините от 2 до 8, статистически са останали по-високи, отколкото на изходното ниво. При 21 нелекувани досега пациенти, с височина почти като на възрастен, средната стойност ($\pm$ SD) на разликата между наблюдаваното увеличение на височината спрямо очакваното от Laron е било приблизително 13 cm ($\pm$ 8 cm) след средно 11 години лечение.

Таблица 2: Годишни резултати за ръста чрез броя години лечение с INCRELEX

	Преди лечението	Година 1	Година 2	Година 3	Година 4	Година 5	Година 6	Година 7	Година 8
Скорост на растежа(см/ год.)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Средна стойност (SD)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Средна стойност (SD) на промяната на ръста от преди лечението		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
Р-стойност за промяната от преди лечението [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
SDS на скоростта на растежа									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Средна стойност (SD)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Средна стойност (SD) на промяната на ръста от преди лечението		+5,2 (2,9)	+3,4 (2,4)	+3,3 (2,3)	+3,2 (2,1)	+3,2 (2,1)	+3,3 (2,0)	+3,0 (2,1)	+3,3 (2,7)
Р-стойност за промяната от преди лечението [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
SDS на растежа									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Средна стойност (SD)	-6,9 (1,8)	-6,1 (1,8)	-5,6 (1,7)	-5,3 (1,7)	-5,1 (1,7)	-5,0 (1,7)	-4,9 (1,6)	-4,9 (1,7)	-5,1 (1,7)
Средна стойност (SD) на промяната на ръста от преди лечението		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
Р-стойност за промяната от преди лечението [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

SD = Стандартно отклонение; SDS = Скор на стандартното отклонение

[1] P-стойностите за сравняване със стойностите преди лечението са изчислени чрез t-тестове по двойки.

При пациенти с костна възраст, известна за най-малко 6 години след започване на лечението, средното увеличение на костната възраст е сравнимо със средното увеличение на хронологичната възраст. За тези пациенти не изглежда да има клинично значимо напредване на костната възраст в сравнение с хронологичната възраст.

Ефикасността е зависима от дозата. Дозата от 120 µg/kg, прилагана подкожно (SC) и два пъти дневно (BID), е асоциирана с най-голям отговор в ръста.

Сред всички пациенти, включени за оценка на безопасността (n = 92), 83% от пациентите съобщават най-малко едно нежелано събитие в хода на проучванията. Не е настъпила смърт по време на проучванията. Нито един пациент не е преустановил проучванията поради нежелани събития.

Хипогликемията е най-често съобщаваното нежелано събитие и трябва да се обръща подходящо внимание на храната във връзка с прилагането.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при “извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност след подкожно приложение на мекасермин при пациенти с тежък първичен IGF дефицит не е била определяна. Съобщено е, че бионаличността на мекасермин след подкожно приложение при здрави хора е приблизително 100%.

Разпределение

В кръвта IGF-1 се свързва с шест IGF-свързващи протеина (IGFBPs), като ~80% е свързан в комплекс с IGFBP-3 и киселинно-лабилна субединица. IGFBP-3 е понижен при пациенти с тежък първичен IGF дефицит, което води до увеличен клирънс на IGF-1 при тези пациенти в сравнение със здрави хора. Общият обем на разпределение на IGF-1 (средна стойност ± SD) след подкожно приложение на INCRELEX при 12 пациенти с тежък първичен IGF дефицит е изчислен на 0,257 (± 0,073) l/kg при доза на мекасермин 0,045 mg/kg, като е установено, че се увеличава с увеличаване на дозата на мекасермин. Информацията за концентрацията на свободния IGF-1 след приложение на INCRELEX е ограничена.

Биотрансформация

Доказано е, че IGF-1 се метаболизира в черният дроб и бъбреците.

Елиминиране

Средният терминален полуживот $t_{1/2}$ на общия IGF-1 след еднократно подкожно приложение на 0,12 mg/kg при три деца с тежък първичен IGF дефицит е изчислен на 5,8 часа. Клирънсът на общия IGF-1 е обратнопропорционален на серумните нива на IGFBP-3 и системният клирънс на общия IGF-1 (CL/F) е изчислен на 0,04 l/hr/kg при 3 mg/l IGFBP-3 при 12 пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на INCRELEX не е проучвана при пациенти на възраст над 65 години.

Деца

Фармакокинетиката на INCRELEX не е проучвана при пациенти на възраст под 12 години.

Пол

При юноши с първичен IGF дефицит и при здрави възрастни няма явни разлики между мъжете и жените по отношение на фармакокинетиката на INCRELEX.

Раса

Няма налични данни.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при деца с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Няма проучвания за определяне на влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на мекасермин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение или генотоксичност.

Следните нежелани реакции не са наблюдавани при клиничните проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клиничната експозиция и имат възможна връзка с клиничната употреба:

Репродуктивна токсичност

При плъхове и зайци репродуктивната токсичност е проучена при интравенозно, но не и при подкожно приложение (обичайният път на приложение в клинични условия). Тези проучвания не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на фертилитета и бременността, но поради различния път на приложение съпоставимостта на тези резултати е неясна. Преминването на мекасермин през плацентата не е проучено.

Карциногенен потенциал

Мекасермин е прилаган подкожно на плъхове Sprague Dawley с дози 0, 0,25, 1, 4, и 10 mg/kg/ден за период от 2 години. Повишена честота на медуларна хиперплазия на надбъбреците и феохромоцитом е наблюдавана при мъжките плъхове при доза 1 mg/kg/ден и по-висока (≥ 1 път клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора [MRHD] на база на AUC) и при женските плъхове при всички дозови нива ($\geq 0,3$ пъти клиничната експозиция при MRHD на база на AUC).

Повишена честота на кератоакантом на кожата се наблюдава при мъжките плъхове при доза от 4 до 10 mg/kg/ден (≥ 4 пъти експозицията при MRHD на база на AUC). Повишена честота на карцином на млечната жлеза както при мъжките, така и при женските плъхове е наблюдавана при животните, третирани с доза 10 mg/kg/ден (7 пъти експозицията при MRHD на база на AUC). Повишена смъртност в резултат на IGF-1 индуцирана хипогликемия е наблюдавана при проучвания върху карциногенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол
Натриев хлорид
Полисорбат 20

Ледена оцетна киселина
Натриев ацетат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години

След отваряне:

Установено е, че продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване в продължение на 30 дни при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, след като веднъж е отворен, лекарственият продукт може да се съхранява максимум 30 дни при температура от 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлината.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml флакон (стъкло тип I), затворен със запушалка (хлоробутил/изопрен полимер) и обкатка (цветна пластмаса).

Всеки флакон съдържа 4 ml разтвор.

Съдържание на опаковката: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

INCRELEX се предлага като разтвор в многодозова опаковка.

Неизползваният продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/402/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 03 август 2007 г.

Дата на последно подновяване: 16 юни 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Швейцария

Име и адрес на прозводителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че при пускането на продукта всички лекари, които се очаква да предписват INCRELEX, са снабдени с “информационен пакет за лекаря”, съдържащ следното:

- Продуктова информация
- Информация за лекаря за INCRELEX (информационна карта, указания за дозиране и калкулатор на дозата)
- Информационен пакет за пациента

Информацията за лекаря за INCRELEX трябва да съдържа следните основни елементи:

- Да документира диагноза тежък първичен IGF-1 дефицит.
- За обучение на родителите за признаците, симптомите и лечението на хипогликемия, включително инжектиране на глюкагон.
- Да съветва родителите относно ползата от INCRELEX в сравнение с увеличения риск от доброкачествена и злокачествена неоплазия.
- INCRELEX е противопоказан в случай на **активна или предполагаема неоплазия, както и при заболяване или анамнеза за такова, което увеличава риска от доброкачествена или злокачествена неоплазия** и терапията категорично трябва да бъде преустановена, ако има доказателство за развитие на неоплазия.
- Да документира оценката на анамнезата на пациента и рисковите фактори за злокачествено заболяване за да се гарантира, че противопоказанията са изключени.
- Да информира родителите, че те трябва да наблюдават за развитие на ново образуване или признаци и симптоми, потенциално свързани развитие на доброкачествен или злокачествен неоплазм и да съобщават незабавно на подходящ медицински специалист в случай на съмнение.
- Да се предотвратява предозиране като стриктно се следват указанията върху опаковката и да се овладява предозирането чрез прекратяване на лечението или намаляване на дозата.
- Пациентите трябва периодично да минават на преглед на уши, нос и гърло и при поява на клинични симптоми да се изключат подобни потенциални усложнения или да се предприеме съответно лечение.
- Да извършват рутинни прегледи на очните дъна преди започване на лечение и периодично по време на лечение или при поява на клинични симптоми
- При пациенти, при които се наблюдава бърз растеж, може да се наблюдава изкълчване на главата на бедрената кост и прогресиране на сколиозата. Тези състояния трябва да бъдат проследявани и по време на лечението с INCRELEX
- Да информира родителите и пациентите за възможността от поява на системни алергични реакции, и че при поява на такива лечението трябва да бъде прекъснато и да се потърси незабавно медицинска помощ.
- Информация за вземане на проби за имуногенност.

Информацията за пациента за INCRELEX трябва да съдържа следната информация:

- INCRELEX трябва да се прилага малко преди или след хранене или прием на лека закуска, тъй като има инсулиноподобен хипогликемичен ефект.
- Признаци и симптоми на хипогликемия. Инструкции за лечението на хипогликемия. Родителите и болногледачите трябва винаги да подsigуряват източник на захар за детето. Инструкции за прилагане на глюкагон при появата на тежка хипогликемия.

- INCRELEX не трябва да се приема, ако поради каквато и да било причина пациентът не е в състояние да се храни. Дозата INCRELEX не трябва да се удвоява при пропускане на приема на една или повече дози.
- Да се избягва извършването на каквито и да е високорискови дейности (като енергична физическа дейност) в продължение на 2 – 3 часа след приема на дозата, особено в началото на лечение с INCRELEX докато се се определи дозата INCRELEX с добра поносимост.
- Пациентите и родителите трябва да съобщават незабавно на подходящ медицински специалист веднага щом има подозрение, че пациентът развива доброкачествен или злокачествен неоплазм.
- Инструкции да се сменят и редуват местата на инжектиране при всяка инжекция, с цел избягване развитието на липохипертрофия.
- Инструкции да се съобщава при поява или влошаване на хъркане, което може да означава, че има уголемяване на сливиците и/или лимфните възли, след започване на лечението с INCRELEX.
- Да информират лекаря при поява на тежко главоболие, замъглено зрение и свързани с тях гадене и повръщане.
- Да информират лекаря при поява на куцане или оплаквания от болка в бедрото или коляното, за да може тя да бъде оценена.

В допълнение, трябва да са налице указания за дозиране и калкулатор на дозата, предназначени за ползване от лекаря и пациента, и информация за индивидуалното увеличаване на дозата, с цел намаляване на риска от грешки при лечението и хипогликемия.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от на Регламент (ЕО) No 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се оцени дългосрочната безопасност на мекасермин, иницииран в ранна детска възраст и продължен до зряла възраст, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от неинтервенционално проучване за безопасност (Global Increlex Patient Registry)	неприложимо, годишните доклади от проучването ще бъдат представени с годишното преразглеждане

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INCRELEX 10 mg/ml инжекционен разтвор
мекасермин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 10 mg мекасермин.
Всеки флакон съдържа 40 mg мекасермин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки: бензилов алкохол, натриев хлорид, полисорбат 20, ледена оцетна киселина, натриев ацетат и вода за инжекции
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Един флакон за многократна употреба от 4 ml
40 mg/4ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне да се използва в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/402/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

INCRELEX

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

INCRELEX 10 mg/ml инжекция
мекасермин
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/4ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

INCRELEX 10 mg/ml разтвор за инжектиране Мекасермин (Mecasermin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява INCRELEX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате INCRELEX
3. Как да използвате INCRELEX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INCRELEX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява INCRELEX и за какво се използва

- INCRELEX е течност, която съдържа мекасермин, който е създаден от човека инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1), подобен на IGF-1, произвеждан във Вашия организъм.
- Използва се за лечение на деца и юноши на възраст от 2 до 18 години, които са много ниски за възрастта си, поради това че организъмът им не произвежда достатъчно IGF-1. Това състояние се нарича първичен дефицит на IGF-1.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате INCRELEX

Не използвайте INCRELEX

- ако в момента имате някакъв тумор или образуване, независимо дали е рак или не
- ако сте имали рак в миналото
- ако имате заболявания, които могат да увеличат риска от развитие на рак
- ако сте алергични (свръхчувствителни) към мекасермин или някои от останалите съставки на INCRELEX (изброени в точка 6)
- ако имате рак
- при недоносени или новородени деца, тъй като съдържа бензилов алкохол.

Предупреждения и предпазни мерки

Има повишен риск от развитие на тумори и образувания (както ракови, така и неракови) при деца и юноши, лекувани с INCRELEX. Ако по време на лечението или след лечението се появи ново образувание, кожна лезия или някакъв неочакван симптом, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, тъй като мекасермин може да играе роля за развитието на рак.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате INCRELEX

- ако имате гръбначно изкривяване (сколиоза). Вие трябва да бъдете наблюдавани за прогресия на сколиозата.
- ако започнете да накуцвате или получите болка в бедрото или коляното.
- ако имате уголемени сливици (тонзиларна хипертрофия). Трябва да Ви се правят периодични прегледи.
- ако имате симптоми на повишено налягане в мозъка (интракраниална хипертензия), като например нарушения на зрението, главоболие, гадене и/или повръщане, посъветвайте се с Вашия лекар.
- ако имате локална реакция на мястото на инжектиране или обща алергична реакция към INCRELEX. Обадете се на лекар веднага, ако получите локализиран обрив. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите обща алергична реакция (уртикария, затруднено дишане, прималвяване или колапс или като цяло не се чувствате добре).
- ако сте завършили растежа си (растежните пластинки на костите са затворени). В този случай INCRELEX не може да Ви помогне да растете и не трябва да се използва.

Деца на възраст под 2 години

Използването на това лекарство при деца под 2 години не е проучвано и, следователно, не се препоръчва.

Други лекарства и INCRELEX

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Специално уведомете Вашия лекар, ако приемате инсулин или други антидиабетни лекарства. Може да е необходима корекция на дозата на тези лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Преди започване на лечение с мекасермин се препоръчва извършване на тест за бременност и изключване на възможността за наличие на бременност при всички жени с детероден потенциал. Също така е препоръчително всички жени с детероден потенциал да използват адекватни контрацептивни мерки по време на лечението.

Лечението с мекасермин трябва да бъде спряно при настъпване на бременност.

Мекасермин не трябва да се прилага при майки, които кърмят.

Шофиране и работа с машини

Мекасермин може да причини хипогликемия (много честа нежелана реакция, вижте точка 4), която може да наруши способността Ви за шофиране и работа с машини, тъй като способността Ви за концентрация или реакция може да бъде намалена.

Трябва да избягвате всякакви високорискови дейности (напр. шофиране и т.н.) в рамките на 2-3 часа след приемане на дозата, докато не достигнете такава доза INCRELEX, която не причинява нежелани реакции, които да правят тези дейности рискови.

INCRELEX съдържа бензилов алкохол и натрий

INCRELEX съдържа бензилов алкохол като консервант, който може да предизвика токсични реакции и алергични реакции при кърмачета и деца на възраст до 3 години.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате INCRELEX

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е 0,04 до 0,12 mg/kg от теглото на пациента, прилагани два пъти дневно. Вижте 'Указания за употреба' в края на тази листовка.

Инжектирайте INCRELEX точно под кожата, малко преди или след хранене или закуска, тъй като може да причини инсулиноподобни хипогликемични ефекти и по този начин да намали нивата на кръвната захар (вж. хипогликемия в точка 4). Не инжектирайте дозата INCRELEX, ако по някаква причина не можете да се нахраните. Не компенсирате пропуснатата доза чрез удвояване на следващата доза. Следващата доза трябва да се приеме както обикновено, с хранене или закуска.

Инжектирайте INCRELEX точно под кожата на мишницата, горната част на крака (бедрото), областта на стомаха (корема) или хълбока. Променяйте мястото на всяка инжекция. Никога не инжектирайте във вена или мускул.

Използвайте само INCRELEX, който е бистър и безцветен.

Лечението с мекасермин е продължително. За допълнителна информация попитайте Вашия лекар.

Ако сте приложили повече от необходимата доза INCRELEX

Мекасермин, подобно на инсулин, може да намали нивата на кръвната захар (вж. хипогликемия в точка 4).

Ако сте инжектирали по-голяма доза INCRELEX от препоръчителната, свържете се незабавно Вашия лекар.

Острото предозиране може да доведе до хипогликемия (ниска кръвна захар).

Лечението на острото предозиране на мекасермин трябва да бъде насочено към овладяване на хипогликемията. Трябва да се консумират съдържащи захар течности или храна. Ако пациентът не е в съзнание или не е достатъчно буден, за да пие течности, съдържащи захар, може да е необходимо мускулно инжектиране на глюкагон, за да се преодолее ниското ниво на кръвна захар. Вашият лекар или сестра ще Ви инструктира как да направите инжекцията глюкагон.

Продължително предозиране може да доведе до уголемяване на някои части от тялото (например длани, стъпала, части от лицето) или до прекомерен растеж на цялото тяло. Ако Вие подозирате продължително предозиране, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако забравите да приложите INCRELEX

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

Ако една доза бъде пропусната, следващата доза не трябва да бъде по-голяма с цел компенсиране. Следващата доза трябва да се приеме както обикновено, с хранене или закуска.

Ако спрете употребата на INCRELEX

Прекъсването или ранното спиране на лечението с мекасермин може да попречи на успеха от лечението. Моля посъветвайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Най-често появяващите се нежелани реакции при мекасермин са: ниска кръвна захар (хипогликемия), повръщане, реакции на мястото на инжектиране, главоболие и инфекции на средното ухо. При употребата на INCRELEX са съобщени и сериозни алергични реакции. Ако развиете някое от тези състояния, моля, следвайте съветите, дадени за всяко състояние в разделите по-долу.

С неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни)

Ракови и неракови тумори

Съобщава се за увеличаване на броя на случаите както на ракови, така и на неракови тумори при пациенти, лекувани с INCRELEX. Рискът от развитие на такива тумори може да бъде по-висок, ако INCRELEX се използва за заболяване, различно от посоченото в точка 1 или се използва в по-висока доза от препоръчителната доза съгласно точка 3.

Сериозни алергични реакции (анафилаксия)

Съобщени са генерализирана уртикария, затруднено дишане, замаяност, подуване на лицето и/или гърлото след употреба на мекасермин. Прекратете незабавно употребата на INCRELEX и потърсете спешна медицинска помощ, ако развиете сериозна алергична реакция.

Съобщени са също и локални реакции на място на инжектиране (сърбеж, уртикария).

Косопад (алопеция)

Съобщава се също за косопад след употреба на мекасермин.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от един 1 на 10 души)

Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Мекасермин може да понижи нивото на кръвната захар. Симптоми на ниска кръвна захар са: замаяване, умора, неспокойствие, глад, раздразнителност, затруднена концентрация, изпотяване, гадене и ускорен или неравномерен пулс.

Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание, гърчове/припадъци или смърт. Да се прекрати незабавно употребата на INCRELEX и да се потърси спешно медицинска помощ при получаване на гърчове/припадъци или изпадане в безсъзнание.

Ако приемате INCRELEX, трябва да избягвате участие във високорискови дейности (напр. тежък физически труд) в рамките на 2-3 часа след инжектиране на INCRELEX, особено в началото на лечението с INCRELEX.

Преди започване на лечението с INCRELEX Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви обясни как да лекувате хипогликемията. Вие трябва винаги да имате източник на захар като портокалов сок, глюкозен гел, бонбони или мляко в случай, че се появят симптоми на хипогликемия. При тежък случай на хипогликемия, ако не сте контактен и не можете да пиете течности, съдържащи захар, трябва да Ви се направи инжекция с глюкагон. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви инструктират как да се направи инжекцията с глюкагон. Глюкагонът повишава нивото на кръвната захар, когато се инжектира. Важно е да спазвате добре балансиран хранителен режим, включваща белтъчини и мазнини като месо и сирене в добавка към храни, съдържащи захар.

При започване на лечението и до установяване на добре поносима доза кръвната Ви захар (глюкоза) трябва да бъде проследявана чрез вземане на кръвна проба от пръста Ви преди всяко хранене. Ако се появяват чести симптоми на хипогликемия или тежка хипогликемия, проследяването на кръвната захар трябва да продължи независимо от режима на хранене и, ако е възможно, в случай на хипогликемични симптоми.

Хипертрофия на мястото на инжектиране (тъканта на мястото на инжектиране се увеличава по размер) и посиняване

Могат да бъдат избегнати, като мястото на инжектиране се променя при всяка инжекция (редуване на мястото на инжектиране).

Храносмилателна система

При лечение с мекасермин е наблюдавано повръщане и болка в горната част на корема.

Инфекции

При деца, лекувани с мекасермин, са наблюдавани инфекции на средното ухо.

Мускулно-скелетна система

При лечение с мекасермин са наблюдавани болки в ставите и болки в крайниците.

Нервна система

При лечение с мекасермин е наблюдавано главоболие.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Гърчове

По време на лечение с мекасермин са наблюдавани гърчове (припадъци). Също така, по време на лечение с мекасермин се съобщава за замайване и треперене.

Сърдечни аномалии

По време на лечение с мекасермин са наблюдавани ускорен сърдечен ритъм и необичайни сърдечни тонове.

Повишена кръвна захар (хипергликемия)

По време на лечение с мекасермин е наблюдавана повишена кръвна захар.

Уголемени сливици/аденоиди

Лечението с мекасермин може да доведе до уголемяване на сливиците/аденоидите при Вас. Някои признаци на уголемени сливици/аденоиди са: хъркане, затруднено дишане или преглъщане, сънна апнея (състояние, при което дишането спира за кратко по време на сън) или секрет в средното ухо, както и ушни инфекции. Сънната апнея може да причини прекомерна сънливост през деня. Свържете се с Вашия лекар, ако тези симптоми Ви безпокоят. Лекарят трябва редовно да преглежда сливиците/аденоидите Ви.

Увеличен тимус

По време на лечение с мекасермин е наблюдавано увеличение на тимуса (който е специализиран орган на имунната система).

Оток на папилата

Отокът на задната част на окото (поради повишено налягане в мозъка) може да се наблюдава от лекар или очен лекар по време на лечение с мекасермин.

Хипоакузис (намален слух)

При лечение с мекасермин са наблюдавани хипоакузис (намален слух), болка в ухото и секрет от ухото. Информирайте Вашия лекар, ако получите проблеми със слуха.

Влошаване на сколиозата (причинено от бърз растеж)

Ако имате сколиоза, ще трябва често да бъдете преглеждани за засилване на изкривяването на гръбначния стълб. При лечение с мекасермин е наблюдавана също болка в мускулите.

Репродуктивна система

При лечение с мекасермин е наблюдавано уголемяване на гърдите.

Храносмилателна система

При лечение с мекасермин се е появявала болка в стомаха.

Промени на кожата и косата

При лечение с мекасермин са наблюдавани уплътняване на кожата, бенки, както и променена структура на косъма.

Реакции на мястото на инжектиране

При лечение с INCRELEX са докладвани реакции, включително болка, раздразнение, кървене, посиняване, зачервяване и уплътняване. Реакциите на мястото на инжектиране могат да бъдат избегнати, като мястото на инжектиране се променя при всяка инжекция (редуване на мястото на инжектиране).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Повишено налягане в мозъка (интракраниална хипертензия)

Понякога INCRELEX може да предизвика временно увеличение на налягането в мозъка. Симптомите на повишено налягане в мозъка могат да включват промени в зрението, главоболие, гадене и/или повръщане. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми. Вашият лекар може да провери дали имате повишено налягане в мозъка. Ако то е налице, Вашият лекар може да реши временно да намали или прекрати лечението с мекасермин. След отшумяване на епизода приемът на мекасермин може да бъде започнат отново.

Сърдечи аномалии

При някои пациенти, лекувани с мекасермин, ултразвуково изследване на сърцето (ехокардиограма) показва увеличаване на размера на сърдечния мускул и аномалии на функцията на сърдечната клапа. Вашият лекар може да направи ехокардиограма преди, по време и след лечение с мекасермин.

Реакции на мястото на инжектиране

При лечение с INCRELEX са съобщавани реакции, включващи обрив, подуване и мастни бучки. Реакциите на мястото на инжектиране могат да бъдат избегнати, като мястото на инжектиране се променя при всяка инжекция (редуване на мястото на инжектиране).

Увеличаване на теглото

При лечение с мекасермин е наблюдавано увеличаване на теглото.

Другите нечести нежелани реакции, които са наблюдавани при лечение с мекасермин, включват депресия и нервност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате INCRELEX

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след "Годен до:" и "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След първото използване, флаконът може да се съхранява най-много 30 дни при температура от 2°C до 8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа INCRELEX

- Активното вещество е мекасермин. Един ml съдържа 10 mg мекасермин. Един флакон съдържа 40 mg мекасермин.
- Другите съставки са: бензилов алкохол, натриев хлорид, полисорбат 20, ледена оцетна киселина, натриев ацетат, вода за инжекции (виж точка 2 „INCRELEX съдържа бензилов алкохол и натрий“).

Как изглежда INCRELEX и какво съдържа опаковката

INCRELEX е безцветен до леко жълт и бистър до леко опалесцентен инжекционен разтвор (инжекция), доставян в стъклен флакон, затворен със запушалка и обкатка. Флаконът съдържа 4 ml разтвор.

Опаковка с един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България
Biomapas UAB
Тел: +370 37 366307

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67622233

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

Lietuva
Ipsen Pharma Lietuvos filialas
Lietuva
Tel. + 370 37 337854

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

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

Magyarország
Ipsen Pharma SAS Magyarországi
Tel: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 262043289

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 6015540

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

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

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

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

Slovenija
Biomapas UAB
Tel: +370 37 366307

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

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Ireland
Tel: + 44(0)1753 627777

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Τοва лекаρство е разрешено за употреба при “извънредни обстоятелства”.
Τοва означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекаρството.
Βсяка година Ευρωπαϊската агенция по лекаρствата ще извършва преглед на новата информация за лекаρството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Ποдробна информация за това лекаρство е предоставена на уебсайта на Ευρωπαϊската агенция по лекаρствата <http://www.ema.europa.eu>. Ποсочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Ταзи листовка е налична на всички езици на ЕС/ΕΙΠ на уебсайта на Ευρωπαϊската агенция по лекаρствата.

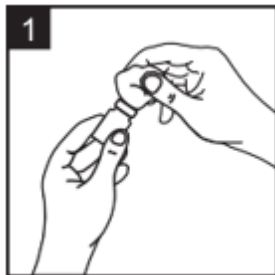
<-----

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

INCRELEX трябва да се прилага чрез стерилни спринцовки и игли, които могат да се предоставят от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Спринцовките трябва да имат достатъчно малък обем, за да може предписаната доза да бъде изтеглена от флакона със необходимата точност.

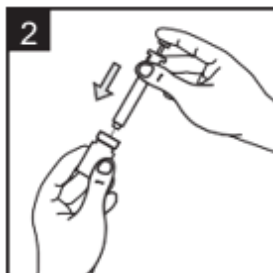
Подготовка на дозата

1. Измийте ръцете си преди да пригответе INCRELEX за Вашата инжекция.
2. Използвайте нова игла и спринцовка за еднократна употреба всеки път, когато поставяте нова доза. Използвайте иглите и спринцовките само веднъж. Изхвърляйте ги според правилата в контейнер за остри предмети (като контейнер за биологично опасни отпадъци), твърд пластмасов контейнер (като бутилка от препарат за чистене) или метален контейнер (като празна кутия от кафе). **Никога** не споделяйте с друг иглите и спринцовките.
3. Уверете се, че течността е бистра и безцветна. Не използвайте след срока на годност (отбелязан върху етикета след “EXP”, който отговаря на последния ден от посочения месец) или ако лекарството е мътно или виждате в него частици. Ако флаконът замръзне, изхвърлете го по съответния начин. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате.
4. Ако използвате нов флакон, махнете предпазната капачка. Не махайте гумената запушалка.
5. Почистете гумената запушалка на флакона с тампон, напоен с алкохол, за да избегнете замърсяване на флакона с микроби, които могат да бъдат въведени в разтвора при многократното вкарване на иглите (вижте Фигура 1).



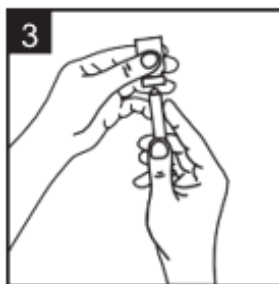
Фигура 1 – Почистете горната част с алкохол

6. Преди да вкарате иглата във флакона, изтеглете буталото, за да вкарате в спринцовката точно толкова въздух, колкото е предписаната доза. Вкарайте иглата през гумената запушалка на флакона и натиснете буталото, за да инжектирате въздуха във флакона. (вижте Фигура 2).



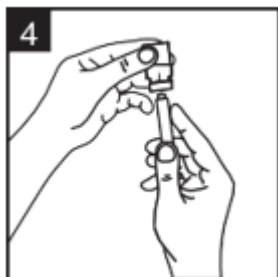
Фигура 2 – Инжектирайте въздух във флакона

7. Без да вадите спринцовката обърнете флакона обратно. Дръжте здраво спринцовката и флакона (вижте Фигура 3).

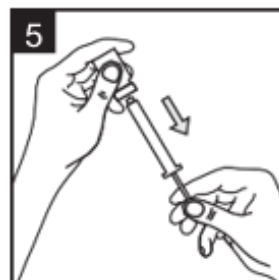


Фигура 3 – Пригответе се за изтегляне

8. Уверете се, че върхът на иглата е в течността (виж Фигура 4). Издърпайте буталото, за да изтеглите точната доза в спринцовката (вижте Фигура 5).

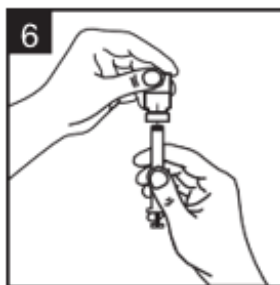


Фигура 4 – Върхът на иглата е в течността



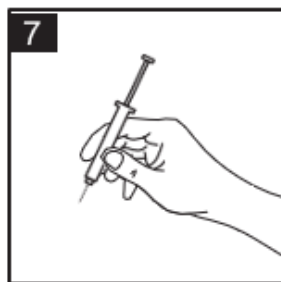
Фигура 5 – Изтеглете точната доза

9. Преди да извадите иглата от флакона, проверете спринцовката за въздушни мехурчета. Ако в спринцовката има въздушни мехурчета, задръжте флакона и спринцовката с иглата нагоре и потупайте спринцовката докато мехурчетата изплуват на върха. С буталото изкарайте мехурчетата и отново изтеглете от течността, докато получите точната доза (вижте Фигура 6).



Фигура 6 – Премахнете въздушните мехурчета и допълнете спринцовката

10. Извадете иглата от флакона и поставете отново предпазната капачка. Не позволявайте иглата да докосне нещо. Сега сте готови да поставите инжекцията (вижте Фигура 7).



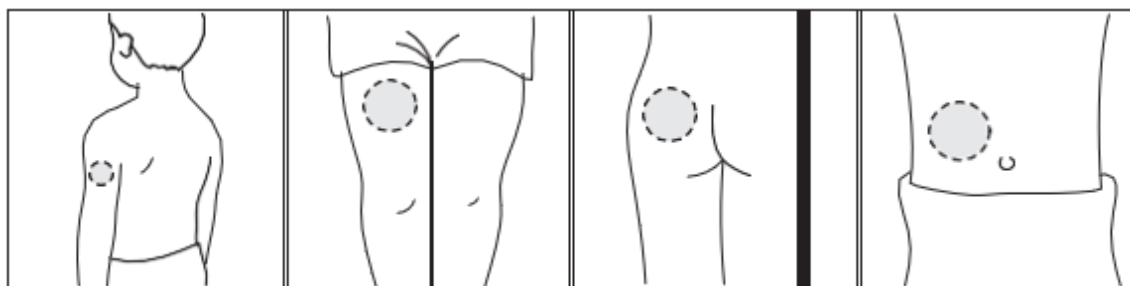
Фигура 7 – Готови сте да поставите инжекцията

Инжектиране на дозата:

Инжектирайте INCRELEX според инструкциите на Вашия лекар.

Не поставяйте инжекцията, ако Вие нямате възможност да ядете малко преди или след инжекцията.

1. Определете мястото на инжектиране – мишница, бедро, хълбок или корем (вижте по-долу). Мястото на инжектиране трябва да се променя при всяка инжекция (ротация на мястото на инжектиране)), за да се избегне образуването на бучка мастна тъкан под кожата (липохипертрофия), причинена от повтарящи се инжекции на едно и също място.



Мишница

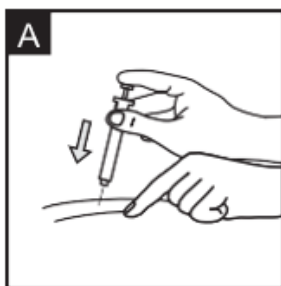
Бедро

Хълбок

Корем

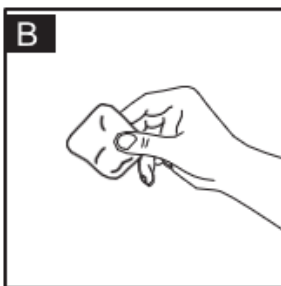
2. Използвайте алкохол или сапун и вода, за да почистите кожата на мястото, където ще поставите инжекцията. Мястото на инжектиране трябва да изсъхне преди да поставите инжекцията.

3. Леко захванете кожата. Вкарайте иглата по начина, по който Ви е показал Вашия лекар. Отпуснете кожата (виж Фигура А).



Фигура А – Леко захванете кожата и инжектирайте според инструкциите

4. Бавно натискайте буталото на спринцовката през цялото време, като се уверите, че сте инжектирали цялото количество течност. Изтеглете иглата рязко и леко притиснете мястото на инжектиране с марля или памук за няколко секунди. **Не разтривайте мястото** (вижте Фигура Б).



Фигура Б – Притиснете (не разтривайте) с марля или памук

5. Следвайте инструкциите на Вашия лекар за изхвърляне на иглата и спринцовката. Не слагайте обратно капачката на спринцовката. Използваните игла и спринцовка трябва да бъдат поставени в контейнер за остри предмети (като контейнер за биологично опасни отпадъци), твърд пластмасов контейнер (като бутилка от препарат за чистене) или метален контейнер (като празна кутия от кафе). Тези контейнери трябва да бъдат запечатани и изхвърлени според изискванията, както Ви е казал лекарят.