

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCRELEX 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 10 mg Mecasermin*.

Jede Durchstechflasche mit 4 ml enthält 40 mg Mecasermin*.

*Mecasermin ist ein aus *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie gewonnener humaner Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml enthält 9 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose bis leicht gelbliche und klare bis leicht opaleszente Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für die Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit bestätigtem schwerem primärem Mangel an Insulin-like Growth Factor-1 (primärer IGF-1-Mangel).

Schwerer primärer IGF-1-Mangel wird definiert durch:

- Körpergrößen-SDS $\leq -3,0$ und
- basale IGF-1-Konzentration unterhalb der 2,5. Perzentile für Alter und Geschlecht und
- Wachstumshormonsuffizienz.
- Ausschluss der sekundären Formen des IGF-1-Mangels wie Unterernährung, Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion oder chronische Behandlung mit pharmakologischen Dosen von anti-inflammatorischen Steroiden.

Schwerer primärer IGF-1-Mangel umfasst Patienten mit Mutationen im GH-Rezeptor (GHR), mit Mutationen im Post-GHR-Signalweg und mit IGF-1-Gendefekten; sie haben keinen Wachstumshormonmangel, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie auf eine Behandlung mit exogen gegebenem Wachstumshormon ausreichend ansprechen. Wenn es in einigen Fällen als notwendig angesehen wird, kann der Arzt entscheiden, die Diagnose mit der Durchführung eines IGF-1-Generationstests zu unterstützen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mecasermin muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Wachstumsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die empfohlene Anfangsdosis von Mecasermin ist 0,04 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich als subkutane Injektion. Wenn über einen Zeitraum von mindestens einer Woche keine signifikanten Nebenwirkungen eintreten, kann die Dosis schrittweise von 0,04 mg/kg bis zur maximalen Dosis von 0,12 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosen über 0,12 mg/kg zweimal täglich sollen aufgrund des steigenden Risikos für gutartige und bösartige Neoplasien nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Wenn die empfohlene Dosis von dem Patienten nicht vertragen wird, muss eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis in Betracht gezogen werden. Der Behandlungserfolg muss anhand der Wachstumsgeschwindigkeit bewertet werden. Die niedrigste Dosis, die in einem Einzelfall mit einem substanziellen Wachstumsschub in Verbindung gebracht wurde, ist 0,04 mg/kg zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mecasermin ist bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel wird deshalb für Kinder im Alter unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Leberfunktionsstörung

Es gibt nur begrenzte Daten bezüglich der Pharmakokinetik von Mecasermin bei Kindern mit Leberfunktionsstörung innerhalb dieser speziellen Population von Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel. Es wird empfohlen, wie im Abschnitt Dosierung beschrieben, die Dosis für jeden Patienten individuell anzupassen.

Nierenfunktionsstörung

Es gibt nur begrenzte Daten bezüglich der Pharmakokinetik von Mecasermin bei Kindern mit Nierenfunktionsstörung innerhalb dieser speziellen Population von Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel. Es wird empfohlen, wie im Abschnitt Dosierung beschrieben, die Dosis für jeden Patienten individuell anzupassen.

Art der Anwendung

INCRELEX muss kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss subkutan injiziert werden. Sollte bei der empfohlenen Dosis trotz ausreichender Nahrungsaufnahme eine Hypoglykämie auftreten, muss die Dosis reduziert werden. Falls der Patient aus irgendeinem Grund keine Nahrung aufnehmen kann, darf dieses Arzneimittel nicht gegeben werden.

Eine präprandiale Glucosemessung wird zu Beginn der Behandlung und bis zur Einstellung einer gut verträglichen Dosis empfohlen. Wenn häufig Symptome einer Hypoglykämie auftreten oder diese schwer ist, sollte die Blutglucosemessung unabhängig vom präprandialen Zustand und, wenn möglich, auch bei hypoglykämischen Symptomen fortgesetzt werden.

Die Dosis Mecasermin darf keinesfalls erhöht werden, um eine oder mehrere versäumte Dosen nachzuholen.

Bei jeder Injektion sollte eine andere Injektionsstelle verwendet werden, um eine Lipohypertrophie zu vermeiden.

INCRELEX sollte nicht intravenös verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die Lösung sollte sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank klar sein. Falls die Lösung trüb ist oder Partikel aufweist, darf sie nicht injiziert werden.

INCRELEX muss unter Verwendung steriler Einwegspritzen und Einweginjektionsnadeln gegeben werden. Die verwendeten Spritzen sollten klein genug sein, um das Aufziehen der verordneten Dosis mit angemessener Genauigkeit zu ermöglichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

INCRELEX ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen mit aktiver Neoplasie oder Verdacht auf Neoplasie, oder mit jeglichem Befund oder Vorerkrankung, die das Risiko für benigne oder maligne Neoplasien erhöhen.

Falls es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

INCRELEX enthält Benzylalkohol, deshalb darf es bei Früh- oder Neugeborenen nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gutartige und bösartige Neoplasien

Es liegt ein erhöhtes Risiko für gutartige und bösartige Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen vor, die mit INCRELEX behandelt werden, da IGF-1 bei der Entwicklung und Progression von gutartigen und bösartigen Tumoren eine Rolle spielt.

Nach Markteinführung wurden Fälle von gutartigen und bösartigen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen, die mit INCRELEX behandelt wurden, berichtet. Diese Fälle repräsentieren eine Reihe verschiedener maligner Erkrankungen, einschließlich seltener, die üblicherweise nicht im Kindesalter auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die INCRELEX in nicht zugelassenen Indikationen oder höheren Dosen als empfohlen erhalten, haben vermutlich ein höheres Risiko für die Entwicklung von Neoplasien. Der aktuelle Wissensstand der IGF-1-Biologie deutet darauf hin, dass IGF-1 an der Entwicklung von Malignomen in sämtlichen Organen und Gewebearten beteiligt ist. Daher sollen Ärzte ihre Patienten auf alle Symptome einer möglichen malignen Erkrankung überwachen. Wenn sich eine gutartige und bösartige Neoplasie entwickelt, muss die INCRELEX-Behandlung dauerhaft abgesetzt und eine entsprechende fachärztliche Betreuung in Anspruch genommen werden.

Mecasermin ist kein Ersatz für eine Behandlung mit Wachstumshormon.

Mecasermin darf bei Patienten mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Wachstumsförderung angewendet werden.

Aufgrund möglicher insulinähnlicher hypoglykämischer Wirkungen muss Mecasermin kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss gegeben werden. Bei kleinen Kindern, Kindern mit Hypoglykämie in der Anamnese und Kindern mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme ist besondere Vorsicht geboten. 2-3 Stunden nach Gabe der Dosis sollten die Patienten, insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Mecasermin, keine risikoreichen Tätigkeiten ausüben. Dies gilt, bis eine gut verträgliche Dosis INCRELEX eingestellt ist. Wenn eine Person mit schwerer Hypoglykämie bewusstlos oder anderweitig unfähig ist, Nahrung auf dem normalen Weg aufzunehmen, ist eventuell eine Glucagon-Injektion erforderlich. Bei Personen mit einer Vorgeschichte schwerer Hypoglykämie sollte Glucagon stets verfügbar sein. Bei erstmaliger Verschreibung sollte der Arzt die Eltern über die Anzeichen, Symptome und Behandlungen einer Hypoglykämie, einschließlich Glucagon-Injektionen, aufklären.

Bei Diabetikern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sollte die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln gegebenenfalls reduziert werden.

Vor Beginn der Mecasermin-Behandlung sollte bei allen Patienten ein Echokardiogramm durchgeführt werden. Das Gleiche gilt für Patienten, deren Behandlung beendet wird. Patienten mit abnormalem EKG-Befund oder kardiovaskulären Symptomen sollten regelmäßig durch EKG-Verfahren beobachtet werden.

Über Vergrößerung von lymphatischem Gewebe (z. B. Tonsillen) in Verbindung mit Komplikationen wie Schnarchen, Schlafapnoe und chronischer Mittelohrentzündung wurde bei der Anwendung dieses Arzneimittels berichtet. Patienten sollten regelmäßig, sowie bei Auftreten von klinischen Symptomen, untersucht werden, um potentielle Komplikationen auszuschließen bzw. um die notwendige Behandlung einzuleiten.

Über intrakraniellen Hochdruck mit Papillenödem, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen wurde bei den mit Mecasermin behandelten Patienten, wie auch bei Anwendung von therapeutischem Wachstumshormon, berichtet. Die mit intrakraniellem Hochdruck assoziierten Anzeichen und Symptome verschwanden nach Abbruch der Behandlung. Eine funduskopische Untersuchung sollte bei Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Mecasermin und beim Auftreten von klinischen Symptomen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit schnellem Wachstum kann eine Epiphysenlösung des Hüftkopfes (mit der Möglichkeit, zu avaskulärer Nekrose zu führen) und ein Fortschreiten der Skoliose auftreten. Während der Behandlung mit Mecasermin sollte der Patient auf diese Zustände sowie auf andere generell mit der Behandlung mit Wachstumshormon verbundene Symptome und Anzeichen überwacht werden. Jeder Patient, der zu hinken beginnt oder über Hüftbeschwerden oder Schmerzen im Knie klagt, sollte diesbezüglich untersucht werden.

Nach Markteinführung wurden bei mit INCRELEX behandelten Patienten Fälle von Überempfindlichkeit, Urtikaria, Juckreiz und Rötungen berichtet. Diese wurden sowohl systemisch als auch lokal an der Injektionsstelle beobachtet. Es wurden wenige Fälle berichtet, die auf Anaphylaxie hinwiesen und einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Eltern und Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass solche Reaktionen möglich sind und dass beim Auftreten einer systemischen allergischen Reaktion die Behandlung sofort abgebrochen und ein Arzt aufgesucht werden muss.

Bei Patienten, die nach einem Jahr nicht auf die Behandlung ansprechen, sollten andere Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Bei Personen mit allergischen Reaktionen auf die IGF-1-Injektion, bei denen nach der Injektion unerwartet hohe IGF-1-Werte im Blut festgestellt werden oder die ohne bekannte Ursache kein Wachstumsansprechen zeigen, liegt eventuell eine Antikörperreaktion auf injiziertes IGF-1 vor. Dazu kann es durch die Produktion von Anti-IGF-1 IgEs, aufrechterhaltenden Antikörpern (*sustaining antibodies*) beziehungsweise neutralisierenden Antikörpern (*neutralising antibodies*) kommen. In diesen Fällen sollten Antikörpertests in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

INCRELEX enthält 9 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln sollte gegebenenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Ein negativer Schwangerschaftstest sollte für alle Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Mecasermin-Behandlung vorliegen. Es wird empfohlen, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten für die Anwendung von Mecasermin bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Dieses Arzneimittel sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Während der Behandlung mit INCRELEX sollten Frauen nicht stillen, da nur unzureichende Informationen über die Exkretion von Mecasermin in die Muttermilch vorliegen,.

Fertilität

Mecasermin wurde in einer Teratologie-Studie bei Ratten untersucht; es zeigte keine Wirkung auf den Fötus bei Dosen von bis zu 16 mg/kg (20-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der Körperoberfläche). In einer Teratologie-Studie bei Kaninchen zeigte Mecasermin keine Wirkung auf den Fötus bei Dosen von 0,5 mg/kg (2-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der Körperoberfläche). Mecasermin hat keine Auswirkung auf die Fertilität bei Ratten, die mit intravenös verabreichten Dosen von 0,25, 1 und 4 mg/Tag (bis zu 4-fache der für Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) behandelt wurden.

Die Wirkung von Mecasermin auf das ungeborene Kind wurde nicht untersucht. Es gibt deshalb keine ausreichenden Informationen, um bestimmen zu können, ob ein signifikantes Risiko für den Fötus besteht. Bei stillenden Müttern wurden keine Studien mit Mecasermin durchgeführt. INCRELEX sollte nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen angewendet werden. Ein negativer Schwangerschaftstest und zuverlässige Verhütungsmethoden sind bei allen prämenopausalen Frauen, die INCRELEX anwenden, erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

INCRELEX könnte die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen im Falle einer hypoglykämischen Episode deutlich beeinträchtigen. Hypoglykämie ist eine sehr häufige Nebenwirkung

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zu den Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien mit insgesamt 413 Patienten mit IGF-1-Mangel, darunter 92 Patienten mit schwerem primären IGF-1-Mangel. Weitere Daten wurden nach Markteinführung gesammelt.

Während der klinischen Studien waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (44 %), Hypoglykämie (28 %), Erbrechen (26 %), Hypertrophie an der Injektionsstelle (17 %) und Otitis media (17 %).

Intrakranieller Hochdruck/erhöhter intrakranieller Druck trat bei 4 (0,96 %) der Patienten der klinischen Studien in 7 - 9 Jahre alten nicht vorbehandelten Patienten auf.

Während klinischer Studien in anderen Indikationen mit ca. 300 Patienten, wurde bei 8 % der Patienten eine lokale und/oder systemische Überempfindlichkeit berichtet. Nach Markteinführung wurde über systemische Überempfindlichkeit, in manchen Fällen mit Hinweis auf Anaphylaxie, berichtet. Lokale allergische Reaktionen wurden auch nach Markteinführung gemeldet.

Einige Patienten könnten Antikörper gegen Mecasermin entwickeln. Die Bildung von Antikörpern führte jedoch zu keinem verminderten Wachstum.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) auftretende Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind, gelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Andere Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von INCRELEX beobachtet. Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe berichtet werden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen (nicht bekannt).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen aus klinischen Studien	Nebenwirkungen nach Markteinführung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Häufig</u> : Thymushypertrophie	
Erkrankungen des Immunsystems		<u>Nicht bekannt</u> : Systemische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie, generalisierte Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe), lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz, Urtikaria)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Sehr häufig</u> : Hypoglykämie <u>Häufig</u> : Hypoglykämischer Anfall, Hyperglykämie	
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> : Depression, Nervosität	

Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig:</u> Kopfschmerzen <u>Häufig:</u> Krämpfe, Schwindel, Zittern <u>Gelegentlich:</u> Benigner intrakranieller Hochdruck	
Augenerkrankungen	<u>Häufig:</u> Papillenödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Sehr häufig:</u> Otitis media <u>Häufig:</u> Hypakusis, Ohrenschmerzen, Mittelohrerguss	
Herzerkrankungen	<u>Häufig:</u> Herzgeräusch, Tachykardie <u>Gelegentlich:</u> Kardiomegalie, Ventrikelhypertrophie, Mitralklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig:</u> Schlafapnoe-Syndrom, Hypertrophie der Adenoide, tonsilläre Hypertrophie, Schnarchen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig:</u> Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch <u>Häufig:</u> Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig:</u> Hauthypertrophie, abnormale Haarstruktur	<u>Nicht bekannt:</u> Alopezie
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	<u>Sehr häufig:</u> Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten <u>Häufig:</u> Skoliose, Myalgie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<u>Häufig:</u> Melanozytärer Naevus	Nicht bekannt: gutartige und bösartige Neoplasien
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Häufig:</u> Gynäkomastie	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig:</u> Hypertrophie an der Injektionsstelle, Blutergüsse an der Injektionsstelle <u>Häufig:</u> Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle <u>Gelegentlich:</u> Hautausschlag an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Lipohypertrophie	
Untersuchungen	<u>Gelegentlich:</u> Gewichtszunahme	
Chirurgische und medizinische Eingriffe	<u>Häufig:</u> Einsetzen von Ohrhörchen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neoplasien

Nach Markteinführung wurden Fälle von gutartigen und bösartigen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen, die mit INCRELEX behandelt wurden, berichtet. Diese Fälle stellten eine Reihe verschiedener maligner Erkrankungen dar, einschließlich seltener, die üblicherweise nicht im Kindesalter auftreten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.3).

Systemische/lokale Überempfindlichkeit

Klinische Studie

Während klinischer Studien in anderen Indikationen (ca. 300 Patienten) wurde bei 8 % der Patienten eine lokale und/oder systemische Überempfindlichkeit berichtet. Alle Fälle waren mild oder mäßig ausgeprägt und keiner war schwerwiegend.

Nach Markteinführung

Systemische Überempfindlichkeit umfasste Symptome wie Anaphylaxie, generalisierte Urtikaria, Angioödem und Dyspnoe. Zu den Symptomen der auf Anaphylaxie hinweisenden Fälle gehörten Nesselausschlag, Angioödem und Dyspnoe. Für einige Patienten war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich. Bei allen Patienten traten die Symptome bei wiederholter Anwendung nicht wieder auf. Es wurde auch über lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Üblicherweise handelte es sich dabei um Juckreiz und Urtikaria.

Hypoglykämie

Von den 115 Patienten (28 %), die einmal oder mehrmals eine Hypoglykämie hatten, erlitten 6 Patienten einmal oder mehrmals einen hypoglykämischen Anfall. Eine symptomatische Hypoglykämie konnte generell durch eine Mahlzeit oder einen Imbiss kurz vor oder nach der Anwendung von INCRELEX vermieden werden.

Hypertrophie an der Injektionsstelle

Dies trat bei 71 Patienten (17 %) der klinischen Studien auf und konnte generell auf einen unzureichenden Wechsel der Injektionsstelle zurückgeführt werden. Bei korrektem Wechsel der Injektionsstellen wurde dieser Zustand behoben.

Tonsilläre Hypertrophie

Dies wurde bei 38 Patienten (9 %) beobachtet, vor allem in den ersten 1 oder 2 Behandlungsjahren; in den Folgejahren war das Wachstum der Tonsillen geringer.

Schnarchen

Dies trat generell im ersten Behandlungsjahr auf und wurde bei 30 Patienten (7 %) berichtet.

Intrakranieller Hochdruck/erhöhter intrakranieller Druck

Dies trat bei 4 Patienten (0,96 %) auf. Bei 2 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen und nicht wieder begonnen. Bei 2 Patienten trat das Ereignis nicht wieder auf, nachdem die INCRELEX-Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder begonnen wurde. Alle 4 Patienten erholten sich von diesem Ereignis ohne Spätkomplikationen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung kann Hypoglykämie zur Folge haben.

Die Behandlung bei akuter Überdosierung von Mecasermin sollte auf die Behebung jeglicher hypoglykämischer Wirkungen ausgerichtet sein. Glucose oder Nahrung sollte oral aufgenommen werden. Wenn die Überdosierung zur Bewusstlosigkeit führt, muss eventuell Glucose intravenös oder Glucagon parenteral gegeben werden, um die hypoglykämischen Wirkungen umzukehren.

Eine fortdauernde Überdosierung kann zu Anzeichen und Symptomen von Akromegalie oder Gigantismus führen. Überdosierung kann zu supraphysiologischen IGF-1-Werten führen und das Risiko für gutartige und bösartige Neoplasien erhöhen.

Im Fall von akuter oder chronischer Überdosierung muss Increlex sofort abgesetzt werden. Wenn die Increlex-Behandlung wieder aufgenommen wird, darf die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC03

Mecasermin ist ein humaner Insulin-like Growth Factor-1 (rh-IGF-1), der durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. IGF-1 besteht aus einer Kette von 70 Aminosäuren mit drei intramolekularen Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 7.649 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Produkts ist identisch mit der des endogenen humanen IGF-1. Die Synthese des rh-IGF-1-Proteins erfolgt in Bakterien (*E. coli*), die durch Einfügen des menschlichen IGF-1-Gens modifiziert wurden.

Wirkmechanismus

Der Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) ist der hormonelle Hauptmediator für Körperwachstum. Unter normalen Bedingungen bindet das Wachstumshormon an seinen Rezeptor in der Leber und in anderen Weichteilen und stimuliert die Synthese/Sekretion von IGF-1. Im Zielgewebe wird der Typ 1 IGF-1-Rezeptor, welcher zum Insulinrezeptor homolog ist, durch IGF-1 aktiviert und die intrazelluläre Signalkette ausgelöst, wodurch mehrere Prozesse stimuliert werden, die zum Körperwachstum führen.

Die metabolischen Wirkungen von IGF-1 führen zum Teil zur Stimulierung der Aufnahme von Glucose, Fettsäuren und Aminosäuren, so dass durch den Stoffwechsel Gewebewachstum gefördert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Folgende Wirkungen wurden für endogenes menschliches IGF-1 nachgewiesen:

Gewebewachstum

Skelettwachstum findet an den Epiphysenfugen am Ende eines wachsenden Knochens statt. Wachstum und Stoffwechsel der Epiphysenfugenzellen werden direkt durch das Wachstumshormon und IGF-1 stimuliert.

Organwachstum: Die Behandlung von an IGF-1-Mangel leidenden Ratten mit rh-IGF-1 führt zum Körper- und Organwachstum.

Zellwachstum: IGF-1-Rezeptoren sind auf den meisten Zell- und Gewebe-Typen vorhanden. IGF-1 weist eine mitogene Aktivität auf, die zu einer vermehrten Zellzahl im Körper führt.

Kohlenhydratstoffwechsel

IGF-1 unterdrückt die hepatische Glucoseproduktion, stimuliert die periphere Glucosenutzung und kann den Glucosespiegel im Blut senken und Hypoglykämie verursachen.

IGF-1 hat eine hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion.

Knochen-/Mineralstoffwechsel

Zirkulierendes IGF-1 spielt eine wichtige Rolle beim Aufbau und Erhalt der Knochenmasse. IGF-1 erhöht die Knochendichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

INCRELEX wurde in 5 klinischen Studien untersucht (4 offene und 1 doppelblinde Studie mit Placebo-Kontrollgruppe). Dabei wurden 92 pädiatrischen Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel Mecasermin-Dosen von 60 bis 120 µg/kg zweimal täglich subkutan gegeben. Die Kriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studie waren extrem kleiner Körperwuchs, langsames Wachstum, niedrige IGF-1-Serumkonzentration und normale Wachstumshormonsekretion.

83 von 92 pädiatrischen Patienten waren zum Studienbeginn (Baseline) nicht mit INCRELEX vorbehandelt und 81 beendeten eine mindestens 1-jährige Behandlung mit INCRELEX.

Baseline-Charakteristika für die 81 Patienten, die in der primären und sekundären

Wirksamkeitsanalyse der Kombination aller Studien untersucht wurden, waren (Mittelwert ± SD):

Chronologisches Alter (Jahre): $6,8 \pm 3,8$; Altersspanne (Jahre): 1,7 bis 17,5; Größe (cm): $84,1 \pm 15,8$;

Körpergrößen-SDS: $-6,9 \pm 1,8$; Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): $2,6 \pm 1,7$;

Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS: $-3,4 \pm 1,6$;

IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1-SDS: $-4,2 \pm 2,0$ und Knochenalter (Jahre): $3,8 \pm 2,8$. Aus dieser

Gruppe hatten 72 (89 %) einen Laron-Syndrom-ähnlichen Phänotyp, 7 (9 %) eine Deletion des Wachstumshormon-Gens, 1 (1 %) neutralisierende Antikörper gegen das Wachstumshormon und 1

(1 %) hatte einen isolierten genetischen Wachstumshormon-Mangel. 46 Patienten (57 %) waren

männlich; 66 (81 %) waren Kaukasier. 74 Patienten (91 %) waren zum Behandlungsbeginn im

präpubertären Alter.

Die jährlichen Ergebnisse bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS und Körpergrößen-SDS sind bis zum Jahr 8 in Tabelle 2 aufgeführt. Bei 75 Patienten waren die Daten zur Wachstumsgeschwindigkeit vor Behandlungsbeginn verfügbar. Die Wachstumsgeschwindigkeiten eines gegebenen Behandlungsjahres wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests mit den vor der Behandlung erfassten Wachstumsgeschwindigkeiten der gleichen Patienten, die das Behandlungsjahr abgeschlossen hatten, verglichen. Die Wachstumsgeschwindigkeit blieb von Jahr 2 bis Jahr 8 statistisch höher als die der Baseline. Für die 21 nicht vorbehandelten Patienten mit fast Erwachsenengröße war der Mittelwert (± SD) des Unterschieds zwischen der beobachteten und der von Laron-Patienten erwarteten Größenzunahme etwa 13 cm (± 8 cm) nach durchschnittlich 11 Behandlungsjahren.

Tabelle 2: Jährliche Wachstumsergebnisse nach Anzahl der INCRELEX-Behandlungsjahre

	Vor Bhdg.	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5	Jahr 6	Jahr 7	Jahr 8
Wachstumsge- schwindigkeit (cm/Jahr)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdg.-Wert		+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)
p-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdg.-Wert [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Wachstumsge- schwindigkeiten-SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdg.-Wert		+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)
p-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdg.-Wert [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Körpergrößen-SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdg.-Wert		+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)
p-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdg.-Wert [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Vor Bhdg. = Vor der Behandlung; SD = Standardabweichung; SDS = Standard-Deviation-Score

[1] p-Werte für den Vergleich mit “Vor Bhdg.-Werten“ wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests berechnet.

Bei Patienten mit verfügbaren Daten zum Knochenalter, die mindestens 6 Jahre nach Beginn der Behandlung umfassten, war die durchschnittliche Zunahme der Knochenalterung vergleichbar mit der durchschnittlichen Zunahme des chronologischen Alters. Für diese Patienten scheint es, bezogen auf das chronologische Alter, kein signifikantes Fortschreiten der Knochenalterung zu geben.

Die Wirksamkeit ist dosisabhängig. Die Dosis von 120 µg/kg zweimal täglich subkutan war mit der größten Wachstumsantwort assoziiert.

Von allen Probanden (n = 92), die bezüglich Sicherheit überprüft wurden, berichteten 83 % über mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studien. Es gab während der Studien keine Todesfälle. Kein Patient hat die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Hypoglykämie war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung und das Verhältnis von Mahlzeiten und Dosierung muss angemessen beachtet werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute subkutane Bioverfügbarkeit von Mecasermin bei Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Mecasermin nach subkutaner Gabe bei gesunden Personen liegt bei ungefähr 100 %.

Verteilung

Im Blut wird IGF-1 an 6 IGF-bindende Proteine (IGFBP) gebunden, dabei werden ca. 80 % in einem Komplex mit IGFBP-3 und einer säurelabilen Untereinheit gebunden. IGFBP-3 liegt bei Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel reduziert vor, was eine erhöhte Clearance von IGF-1 bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen zur Folge hat. Nach subkutaner Gabe von INCRELEX mit einer Mecasermin-Dosis von 0,045 mg/kg bei 12 Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel wurde das gesamte IGF-1-Verteilungsvolumen (Mittelwert \pm SD) auf $0,257 \pm 0,073$ l/kg geschätzt, wobei sich dieses schätzungsweise mit höheren Mecasermin-Dosen erhöhen wird. Über die Konzentration von ungebundenem IGF-1 nach der Anwendung von INCRELEX liegen nur begrenzt Informationen vor.

Biotransformation

Die Metabolisierung von IGF-1 wurde sowohl in der Leber als auch in den Nieren nachgewiesen.

Elimination

Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ des gesamten IGF-1 wird nach einer subkutanen Gabe von 0,12 mg/kg bei 3 pädiatrischen Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel auf 5,8 Stunden geschätzt. Die IGF-1-Gesamtclearance ist invers proportional zu den IGFBP-3-Konzentrationen, und die systemische IGF-1-Gesamtclearance wird auf 0,04 l/h/kg bei 3 mg/l IGFBP-3 in 12 Patienten geschätzt.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von INCRELEX bei Patienten im Alter über 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Kinder

Die Pharmakokinetik von INCRELEX bei Patienten im Alter unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Geschlecht

Bei Jugendlichen mit primärem IGF-1-Mangel und bei gesunden Erwachsenen wurden keine ersichtlichen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt.

Ethnische Herkunft

Es liegen keine Informationen vor.

Nierenbeeinträchtigung

Es wurden keine Untersuchungen bei Kindern mit Nierenbeeinträchtigung durchgeführt.

Leberbeeinträchtigung

Es wurden keine Untersuchungen zur Bestimmung der Auswirkung einer Leberbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik von Mecasermin durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien, sondern in Tiermodellen unter Anwendung von Konzentrationen, die mit den klinischen Expositionskonzentrationen vergleichbar sind, beobachtet wurden und die für die klinische Anwendung eventuell relevant sind, waren:

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser Gabe, jedoch nicht nach subkutaner Anwendung (die normale klinische Art) untersucht. Diese Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität und Schwangerschaft schließen, aber aufgrund des unterschiedlichen Anwendungsweges ist die Relevanz dieser Ergebnisse unklar. Die Übertragung von Mecasermin durch die Plazenta wurde nicht untersucht.

Karzinogenes Potential

Mecasermin wurde Sprague-Dawley-Ratten mit einer Dosis von 0, 0,25, 1, 4 und 10 mg/kg/Tag bis zu 2 Jahre lang subkutan gegeben. Eine erhöhte Inzidenz von medullärer Nebennierenhyperplasie und Phäochromozytom wurde bei männlichen Ratten bei Dosen von 1 mg/kg/Tag und höher (gleich oder mehr als das 1-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) und bei weiblichen Ratten auf allen Dosisebenen (gleich oder mehr als das 0,3-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) beobachtet.

Eine erhöhte Inzidenz von Keratoakanthomen der Haut wurde bei männlichen Ratten bei Dosen von 4 und 10 mg/kg/Tag beobachtet (gleich oder mehr als das 4-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC). Eine erhöhte Inzidenz von Brustdrüsenkarzinom wurde bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen von 10 mg/kg/Tag beobachtet (gleich dem 7-fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC). Eine hohe Mortalität, sekundär zur IGF-1-induzierten Hypoglykämie, wurde in den Studien zur Karzinogenese beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Essigsäure 99 %
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 30 Tage bei 2°C bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch maximal 30 Tage bei 2°C bis 8°C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Durchstechflasche (Glastyp I), die mit einem Stopfen (Chlor-butyl/Isoprenpolymer) und einer Kappe (farbiger Kunststoff) verschlossen ist.

Jede Durchstechflasche enthält 4 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

INCRELEX wird als Lösung zur mehrfachen Anwendung geliefert.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/07/402/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 3 August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16 Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

Stand der Information:

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Schweiz

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass bei der Einführung alle Ärzte, die INCRELEX voraussichtlich verschreiben werden, ein „Ärzteinformationspaket“ mit folgendem Inhalt erhalten:

- Produktinformationen
- Ärzteinformationen über INCRELEX (Informationskarte, Dosierungsrichtlinie und ein Dosiskalkulator)
- Patienteninformationspaket

Folgende Kernelemente müssen in der Ärzteinformation zu INCRELEX enthalten sein:

- Dokumentation der Diagnose eines schweren primären IGF-1-Mangels.
- Aufklärung der Eltern über die Anzeichen, Symptome und Behandlung von Hypoglykämie, einschließlich Glucagon-Injektionen.
- Aufklärung der Eltern über den Nutzen von INCRELEX gegenüber dem erhöhten Risiko für gutartige und bösartige Neoplasien.
- INCRELEX ist kontraindiziert im Fall von aktiver Neoplasie oder Verdacht auf Neoplasie, oder bei jeglichem Befund oder Vorerkrankung, die das Risiko für benigne oder maligne Neoplasien erhöhen. Die Therapie muss dauerhaft beendet werden, wenn sich Anzeichen einer Neoplasie entwickeln.
- Dokumentation der Beurteilung der Anamnese und der Risikofaktoren für maligne Erkrankungen, um sicherzustellen, dass Kontraindikationen ausgeschlossen sind.
- Information der Eltern jegliche Neubildung oder Anzeichen und Symptome, die potentiell mit gutartigen oder bösartigen Neoplasien zusammenhängen, zu überwachen und im Falle eines Verdachts dies sofort dem zuständigen medizinischen Fachpersonal zu berichten.
- Vermeidung einer Überdosierung durch strikte Einhaltung der Fachinformation und Steuerung jeglicher Überdosierungseffekte durch den Abbruch der Behandlung oder Reduktion der Dosis.
- Ohren, Nase und Hals des Patienten sollten auf regelmäßiger Basis sowie bei Auftreten von klinischen Symptomen untersucht werden, um potenzielle Komplikationen auszuschließen bzw. um die notwendige Behandlung einzuleiten.
- Durchführung einer routinemäßigen Augenspiegelung vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung oder bei Auftreten von klinischen Symptomen.
- Bei Patienten, die ein rapides Wachstum erfahren, können Epiphyseolysis capitis femoris und Progression der Skoliose eintreten. Diese Zustände müssen während der INCRELEX-Behandlung überwacht werden.
- Die Eltern und die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die Möglichkeit von systemischen allergischen Reaktionen besteht und dass bei Eintreten einer allergischen Reaktion die Behandlung sofort eingestellt und ein Arzt aufgesucht werden muss.
- Informationen zur Immunogenitätsprobe.

Folgende Informationen müssen in der Patienteninformation zu INCRELEX enthalten sein:

- Aufgrund von insulinähnlichen hypoglykämischen Wirkungen muss INCRELEX kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss gegeben werden.
- Anzeichen und Symptome von Hypoglykämie. Anweisungen zur Behandlung von Hypoglykämie. Anweisung, dass Eltern und Pflegepersonen sicherstellen müssen, dass das Kind immer etwas Zuckerhaltiges mit sich führt. Anweisungen zur Gabe von Glucagon im Falle des Auftretens einer schweren Hypoglykämie.
- Falls der Patient aus irgendeinem Grund keine Nahrung aufnehmen kann, darf INCRELEX nicht gegeben werden. Die INCRELEX-Dosis darf keinesfalls verdoppelt werden, um eine oder mehrere ausgelassene Dosen nachzuholen.

- Innerhalb von 2 – 3 Stunden nach der Dosisgabe, vor allem bei Beginn der INCRELEX-Behandlung, sollten die Patienten keine hochriskanten Tätigkeiten (z. B. starke körperliche Anstrengungen usw.) ausüben. Dies gilt, bis eine gut verträgliche INCRELEX-Dosis etabliert wurde.
- Patienten oder Eltern sollen sich unverzüglich an das zuständige medizinische Fachpersonal wenden, sobald der Verdacht besteht, dass der Patient eine gutartige oder bösartige Neoplasie entwickelt.
- Anweisungen zum Wechseln und Rotieren der Injektionsstellen bei jeder Injektion, um die Entwicklung einer Lipohypertrophie zu vermeiden.
- Anweisung zur Meldung des Beginns oder der Verschlimmerung von Schnarchen, was nach Beginn der INCRELEX-Behandlung auf ein erhöhtes Wachstum der Mandeln und/oder Adenoide hinweisen kann.
- Anweisung, dass der Beginn von starken Kopfschmerzen, verschwommenem Sehen und damit verbundener Übelkeit und Erbrechen dem Arzt gemeldet werden muss.
- Anweisung, dass ein einsetzendes Hinken oder Hüft- oder Knieschmerzen dem Arzt gemeldet werden müssen, damit dieser diese Beschwerden beurteilen kann.

Zusätzlich sind eine Dosierungsrichtlinie und ein Dosiskalkulator für die Verwendung des Arztes und der Patienten enthalten sowie Informationen über die individuell gestaltete Dosisescalation, um das Risiko von Medikamentenfehlern und Hypoglykämie minimal zu halten.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNGEN ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Aussergewöhnlichen Umständen“ ist und gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen durchführen:

Beschreibung	Fällig am
Nicht-interventionelle PASS: Um die langfristige Sicherheit von Mecasermin zu bewerten, die in der frühen Phase der Kindheit eingeleitet und bis ins Erwachsenenalter fortgesetzt wurde, sollte der MAH eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie durchführen und die Ergebnisse vorlegen (Global Increlex Patient Registry):	Nicht zutreffend, jährliche Studienberichte werden mit der jährlichen Neubewertung vorgelegt

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCRELEX 10 mg/ml Injektionslösung
Mecasermin

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 10 mg Mecasermin.
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Mecasermin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Benzylalkohol, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Essigsäure 99 %, Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Eine Durchstechflasche mit 4 ml zur mehrfachen Anwendung.
40 mg/4 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT-VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/402/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

INCRELEX

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

INCRELEX 10 mg/ml Injektion
Mecasermin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/4 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

INCRELEX 10 mg/ml Injektionslösung Mecasermin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INCRELEX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von INCRELEX beachten?
3. Wie ist INCRELEX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INCRELEX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist INCRELEX und wofür wird es angewendet?

- INCRELEX ist eine Flüssigkeit, die Mecasermin, einen künstlich hergestellten insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1 (IGF-1), enthält, der dem von Ihrem Körper produzierten IGF-1 ähnlich ist.
- Es wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren, die für ihr Alter sehr klein sind, weil ihr Körper nicht genug IGF-1 produziert. Dieser Zustand wird als primärer IGF-1-Mangel bezeichnet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von INCRELEX beachten?

INCRELEX darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie derzeit eine Geschwulst oder Neubildung haben, entweder krebsartig oder nicht krebsartig.
- wenn Sie in der Vergangenheit Krebs hatten.
- wenn Sie Erkrankungen haben, die das Krebsrisiko erhöhen können.
- wenn Sie allergisch gegen Mecasermin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von INCRELEX sind.
- bei Früh- oder Neugeborenen, da es Benzylalkohol enthält.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Kindern und Jugendlichen, die mit INCRELEX behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Geschwülste und Neubildungen (sowohl bösartig als auch gutartig). Wenn während der Behandlung oder nach der Behandlung irgendeine Neubildung, Hautläsion oder unerwartete Symptome auftreten, suchen Sie bitte sofort Ihren Arzt auf, da Mecasermin in der Krebsentwicklung eine Rolle spielen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INCRELEX anwenden,

- wenn Sie eine gekrümmte Wirbelsäule (Skoliose) haben. Das Fortschreiten der Skoliose sollte überwacht werden.
- wenn Sie zu hinken beginnen oder Hüft- oder Knieschmerzen haben.
- wenn Sie vergrößerte Mandeln (tonsilläre Hypertrophie) haben. Sie sollten regelmäßig untersucht werden.
- wenn Sie Symptome eines erhöhten Hirndrucks (intrakranieller Hochdruck), wie Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen, haben. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle oder generalisierte allergische Reaktionen gegen INCRELEX haben. Informieren Sie den Arzt so schnell wie möglich, wenn Sie einen lokalen Hautausschlag haben. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie generalisierte allergische Reaktionen (Nesselausschlag, Atemschwierigkeiten, Schwäche oder Kollaps und generelles Unwohlsein) haben.
- wenn Sie ausgewachsen sind (die Wachstumsfugen der Knochen sind geschlossen). In diesem Fall kann INCRELEX Ihnen beim Wachstum nicht helfen und sollte nicht angewendet werden.

Kinder im Alter unter 2 Jahren

- Die Anwendung dieses Arzneimittels wurde bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht untersucht und wird deshalb nicht empfohlen.

Anwendung von INCRELEX zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Es ist besonders wichtig, dass Sie dem Arzt sagen, ob Sie Insulin oder andere Arzneimittel gegen Diabetes anwenden. Bei Anwendung solcher Arzneimittel muss eventuell die Dosierung angepasst werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Ein negativer Schwangerschaftstest sollte für alle Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Mecasermin-Behandlung vorliegen. Es wird empfohlen, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Bei Eintritt einer Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Mecasermin abgebrochen werden.

Mecasermin sollte nicht von Frauen, die stillen, angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Bedienen von Maschinen

Mecasermin kann Hypoglykämie (sehr häufige Nebenwirkung, siehe Abschnitt 4) verursachen, wodurch die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein könnten, da Ihre Fähigkeit sich zu konzentrieren oder zu reagieren abnehmen kann.

Sie sollten, insbesondere bei Beginn der Behandlung mit INCRELEX, 2-3 Stunden nach Gabe der Dosis keine risikoreichen Tätigkeiten (z. B. Autofahren usw.) ausüben. Dies gilt, bis eine Dosis INCRELEX gefunden wurde, die keine Nebenwirkungen verursacht, die für diese Tätigkeiten riskant sein könnten.

INCRELEX enthält Benzylalkohol und Natrium

INCRELEX enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel, das bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist INCRELEX anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder beim Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosis ist 0,04 bis 0,12 mg/kg Körpergewicht des Patienten und wird zweimal täglich gegeben. Bitte lesen Sie die „Anwendungshinweise“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Injizieren Sie INCRELEX kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss direkt unter Ihre Haut, da es eine insulinähnliche hypoglykämische Wirkung haben könnte, die zu einer Abnahme Ihres Blutzuckerspiegels (siehe Hypoglykämie in Abschnitt 4) führen kann. Wenn Sie aus irgendeinem Grund keine Nahrung zu sich nehmen können, dürfen Sie die Dosis INCRELEX nicht geben. Die Dosis darf keinesfalls verdoppelt werden, um die ausgelassene Dosis nachzuholen. Die nächste Dosis sollte wie üblich angewendet werden, kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss.

Injizieren Sie INCRELEX in den Oberarm, Oberschenkel, Bauch oder das Gesäß direkt unter Ihre Haut. Verwenden Sie bei jeder Injektion eine andere Stelle. Injizieren Sie es niemals in eine Vene oder in einen Muskel.

Verwenden Sie INCRELEX nur, wenn es klar und farblos ist.

Die Behandlung mit Mecasermin ist eine Langzeittherapie. Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an den Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von INCRELEX angewendet haben, als Sie sollten

Mecasermin könnte, wie auch Insulin, Ihren Blutzuckerspiegel senken (siehe Hypoglykämie in Abschnitt 4).

Wenn Sie eine größere Menge INCRELEX injiziert haben als empfohlen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Eine akute Überdosierung kann zu einer Abnahme des Blutzuckers (Hypoglykämie) führen.

Die Behandlung bei akuter Überdosierung von Mecasermin sollte auf die Erhöhung des niedrigen Blutzuckerspiegels ausgerichtet sein. Zuckerhaltige Flüssigkeiten oder Lebensmittel müssen eingenommen werden. Wenn der Patient nicht wach bzw. aufmerksam genug ist, um zuckerhaltige Flüssigkeiten zu trinken, ist eventuell eine Glucagon-Injektion in den Muskel notwendig, um den niedrigen Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Der Arzt oder die Krankenschwester wird Ihnen Anweisungen für die Gabe einer Glucagon-Injektion geben.

Bei fortdauernder Überdosierung könnten sich bestimmte Körperteile vergrößern (z. B. Hände, Füße, Teile des Gesichts) oder könnte der ganze Körper übermäßig wachsen. Wenn Sie eine fortdauernde Überdosierung vermuten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von INCRELEX vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte die nächste Dosis nicht erhöht werden, um die ausgelassene Dosis nachzuholen. Die nächste Dosis sollte wie üblich angewendet werden, kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss.

Wenn Sie die Anwendung von INCRELEX abbrechen

Eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der Behandlung mit Mecasermin kann den Erfolg der Wachstumstherapie beeinträchtigen. Wenden Sie sich an den Arzt, bevor Sie die Behandlung abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie irgendeine Nebenwirkung bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Mecasermin auftreten, sind: Niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie), Erbrechen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Mittelohrinfektionen. Bei der Behandlung mit INCRELEX wurden auch schwerwiegende allergische Reaktionen berichtet. Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken, befolgen Sie bitte die Hinweise, die nachfolgend für jede dieser Nebenwirkungen angegeben sind.

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Krebsartige und nicht-krebsartige Geschwülste

Bei mit INCRELEX behandelten Patienten wurde eine Zunahme sowohl von krebsartigen als auch von nicht-krebsartigen Geschwülsten beobachtet. Das Risiko solcher Geschwülste kann höher sein, wenn INCRELEX für andere Erkrankungen als die in Abschnitt 1 genannten verwendet wird oder wenn es in einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis gemäß Abschnitt 3 verwendet wird.

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie)

Bei der Mecasermin-Behandlung wurde über generalisierten Nesselausschlag, Atemschwierigkeiten, Schwindel, Schwellung des Gesichts und/oder Rachens berichtet. Beenden Sie sofort die Behandlung mit INCRELEX und suchen Sie dringend ärztliche Hilfe auf, wenn bei Ihnen eine schwerwiegende allergische Reaktion auftritt.

Lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz, Nesselausschlag) wurden ebenfalls berichtet.

Haarausfall (Alopezie)

Bei der Mecasermin-Behandlung wurde auch über Haarausfall berichtet.

Sehr häufig (wahrscheinliches Auftreten bei mindestens 1 von 10 Patienten)

Niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Mecasermin kann eine Abnahme des Blutzuckerspiegels bewirken. Anzeichen für niedrigen Blutzucker sind: Schwindel, Müdigkeit, Unruhe, Hunger, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Schweißausbruch, Übelkeit und schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Schwere Hypoglykämie kann Bewusstlosigkeit, Krämpfe/Anfälle oder Tod zur Folge haben. Die Behandlung muss sofort beendet und ärztliche Hilfe dringend aufgesucht werden, wenn Sie Krämpfe/Anfälle haben oder bewusstlos werden.

Wenn Sie INCRELEX anwenden, sollten Sie risikoreiche Tätigkeiten (z. B. anstrengende körperliche Betätigungen) 2 bis 3 Stunden nach der Injektion von INCRELEX vermeiden. Das gilt vor allem zu Beginn der Behandlung mit INCRELEX.

Vor Beginn der Behandlung mit INCRELEX wird Ihnen der Arzt oder die Krankenschwester erklären, wie Sie eine Hypoglykämie behandeln müssen. Sie sollten immer etwas Zuckerhaltiges mit sich führen, z. B. Orangensaft, Glucosegel, Süßigkeiten oder Milch, damit Sie beim Auftreten von Symptomen einer Hypoglykämie vorbereitet sind. Bei schwerer Hypoglykämie, bei der Sie nicht ansprechbar sind und keine zuckerhaltige Flüssigkeit trinken können, muss eine Glucagon-Injektion gegeben werden. Der Arzt oder die Krankenschwester wird Ihnen Anweisungen für die Gabe der Injektion geben. Durch die Glucagon-Injektion wird der Blutzucker erhöht. Es ist wichtig, dass Sie eine ausgewogene Ernährung einhalten, die neben zuckerhaltigen Lebensmitteln auch Eiweiß und Fett (wie z. B. Fleisch und Käse) enthält.

Zu Beginn der Behandlung und bis zur Einstellung einer gut verträglichen Dosis sollte der Blutzucker (Glucose) an der Fingerspitze vor jeder Mahlzeit kontrolliert werden. Wenn häufig Symptome einer Hypoglykämie auftreten oder diese schwer ist, sollte die Blutzuckerkontrolle unabhängig vom Ernährungszustand und, wenn möglich, auch bei hypoglykämischen Symptomen fortgesetzt werden.

Hypertrophie (Gewebezunahme an der Injektionsstelle) und Blutergüsse an der Injektionsstelle
Dies kann vermieden werden, indem bei jeder Injektion eine andere Stelle verwendet wird (Wechsel der Injektionsstellen).

Verdauungssystem

Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch traten bei der Behandlung mit Mecasermin auf.

Infektionen

Mittelohrinfectionen wurden bei mit Mecasermin behandelten Kindern beobachtet.

Skelettmuskulatur

Schmerzen in den Gelenken und Gliedmaßen traten bei der Behandlung mit Mecasermin auf.

Nervensystem

Kopfschmerzen traten bei der Behandlung mit Mecasermin auf.

Häufig (wahrscheinliches Auftreten bei bis zu 1 von 10 Patienten)

Krämpfe

Bei der Mecasermin-Behandlung wurden Krämpfe/Anfälle beobachtet.

Schwindel und Zittern wurden ebenfalls bei der Mecasermin-Behandlung berichtet.

Herzabnormalitäten

Ein schneller Herzschlag und abnormale Herztöne wurden bei der Mecasermin-Behandlung berichtet.

Erhöhter Blutzucker (Hyperglykämie)

Bei der Mecasermin-Behandlung wurde auch ein erhöhter Blutzucker beobachtet.

Vergrößerte Mandeln/Polypen

Mecasermin kann eine Vergrößerung der Mandeln/Polypen verursachen. Anzeichen für vergrößerte Mandeln/Polypen beinhalten beispielsweise: Schnarchen, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, kurzzeitiges Aussetzen der Atmung im Schlaf (Apnoe) oder Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr sowie Ohrinfektionen. Die Schlafapnoe kann tagsüber zu einer übermäßigen Schläfrigkeit führen. Falls solche Symptome auftreten, wenden Sie sich bitte an ihren Arzt. Der Arzt sollte Ihre Mandeln/Polypen regelmäßig untersuchen.

Vergrößerter Thymus

Ein vergrößerter Thymus (ein spezielles Organ des Immunsystems) wurde bei der Mecasermin-Behandlung beobachtet.

Papillenödem

Eine Schwellung an der Rückseite des Auges (aufgrund eines erhöhten Drucks im Gehirn) kann während der Mecasermin-Behandlung durch einen Arzt oder Optiker beobachtet werden.

Hypakusis (Schwerhörigkeit)

Hypakusis (Schwerhörigkeit), Ohrenschmerzen und Flüssigkeit im Mittelohr wurde bei der Mecasermin-Behandlung beobachtet. Informieren Sie den Arzt, wenn Sie Hörprobleme bekommen.

Fortschreitende Skoliose (durch schnelles Wachstum verursacht)

Wenn Sie Skoliose haben, ist eine regelmäßige Untersuchung auf eine Verschlechterung der Wirbelsäulenkrümmung notwendig. Muskelschmerzen wurden ebenfalls bei der Mecasermin-Behandlung beobachtet.

Fortpflanzungssystem

Es wurden Brustvergrößerungen bei der Mecasermin-Behandlung beobachtet.

Verdauungssystem

Bauchschmerzen traten bei der Behandlung mit Mecasermin auf.

Haut- und Haarveränderungen

Bei der Mecasermin-Behandlung wurden Verdickung der Haut, Muttermale und abnormale Haartextur bemerkt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen wie Schmerz, Reizung, Blutung, Bluterguss, Rötung und Verhärtung wurden bei der INCRELEX-Behandlung berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle können vermieden werden, indem bei jeder Injektion eine andere Stelle verwendet wird (Wechsel der Injektionsstellen).

Gelegentlich (wahrscheinliches Auftreten bei bis zu 1 von 100 Patienten)

Erhöhter Hirndruck (Intrakranieller Hochdruck)

INCRELEX kann mitunter eine vorübergehende Erhöhung des Hirndrucks verursachen. Die Symptome eines intrakraniellen Hochdrucks sind u. a. Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen. Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, wenden Sie sich bitte sofort an den Arzt. Der Arzt kann feststellen, ob ein intrakranieller Hochdruck vorliegt. Ist das der Fall, könnte der Arzt entscheiden, die Dosis vorübergehend zu verringern oder die Behandlung mit Mecasermin abzubrechen. Wenn der Vorfall vorüber ist, kann die Behandlung mit Mecasermin wieder aufgenommen werden.

Herzabnormalitäten

Bei einigen Patienten, die mit Mecasermin behandelt wurden, zeigte eine Ultraschalluntersuchung des Herzens (EKG) eine Vergrößerung des Herzmuskels und Abnormalitäten der Herzklappen-Funktion. Ihr Arzt wird vor, während und nach der Behandlung mit Mecasermin eine EKG-Untersuchung bei Ihnen durchführen.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen wie Hautausschlag, Schwellung und Fettansammlungen wurden bei der Behandlung mit INCRELEX berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle können vermieden werden, indem bei jeder Injektion eine andere Stelle verwendet wird (Wechsel der Injektionsstellen).

Gewichtszunahme

Gewichtszunahme wurde bei der Mecasermin-Behandlung beobachtet.

Andere gelegentlich auftretende Nebenwirkungen bei der Mecasermin-Behandlung sind Depression und Nervosität.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist INCRELEX aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „EXP:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der ersten Anwendung kann die Durchstechflasche bis zu 30 Tage bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was INCRELEX enthält

- Der Wirkstoff ist Mecasermin. 1 ml enthält 10 mg Mecasermin. Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Mecasermin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Benzylalkohol, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Essigsäure 99 %, Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „INCRELEX enthält Benzylalkohol und Natrium“).

Wie INCRELEX aussieht und Inhalt der Packung

INCRELEX ist eine farblose bis leicht gelbliche und klare bis leicht opaleszente Injektionslösung (Injektion) in einer Durchstechflasche aus Glas, die mit einem Gummistopfen und einer Kappe verschlossen ist. Die Durchstechflasche enthält 4 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanien

Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Esteve Pharmaceuticals BV/SRL
Email: adgdegroote@external.esteve.com

Italia
Esteve Pharmaceuticals SRL
Tel: +39 345 9214959

България
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Latvija
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Česká republika
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Lietuva
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Hrvatska
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +34 93 446 60 00

Magyarország
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel.: +34 93 446 60 00

Deutschland, Österreich
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel.: +49 30 338427-100

Nederland
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Eesti
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Polska
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel.: +34 93 446 60 00

Ελλάδα, Κύπρος
SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Ελλάδα
Τηλ: +30 2130 233 913

Portugal
Esteve Pharmaceuticals – Laboratório
Farmacêutico Lda.
Tel: +351 914224766

Malta
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

España
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Slovenija
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France
Esteve Pharmaceuticals S.A.S
Tél: +33 1 42 31 07 10

Slovenská republika
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Ireland
Tel: +34 93 446 60 00

România
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel/Τελ.: +34 93 446 60 00

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

<-----

ANWENDUNGSHINWEISE

INCRELEX muss unter Verwendung steriler Einwegspritzen und Einweginjektionsnadeln gegeben werden, die von Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischen Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden können. Die verwendeten Spritzen sollten klein genug sein, um das Aufziehen der verordneten Dosis mit angemessener Genauigkeit zu ermöglichen.

Vorbereitung der Dosis

1. Waschen Sie Ihre Hände, bevor Sie mit der Injektion von INCRELEX bei sich beginnen.
2. Verwenden Sie für jede Dosis eine neue Einwegnadel und -spritze. Spritzen und Nadeln dürfen nur einmal verwendet werden. Geben Sie diese vorschriftsgemäß in einen für spitze Gegenstände geeigneten Behälter (z. B. einen Behälter für Sondermüll), Hartplastikbehälter (z. B. eine leere Waschmittelflasche) oder Metallbehälter (z. B. eine leere Kaffeedose). Nadeln und Spritzen **niemals** bei mehreren Personen anwenden.
3. Überprüfen Sie die Flüssigkeit, um sicherzustellen, dass diese klar und farblos ist. Verwenden Sie die Flüssigkeit nicht, wenn das Verfallsdatum (das auf dem Etikett nach „EXP:“ angegeben ist und sich auf den letzten Tag des Monats bezieht) abgelaufen ist, die Flüssigkeit trüb ist oder Partikel zu sehen sind. Wenn eine Durchstechflasche gefroren ist, muss sie entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden.
4. Entfernen Sie die Schutzkappe, wenn Sie eine neue Durchstechflasche verwenden. Der Gummistopfen darf nicht entfernt werden.
5. Reinigen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer, um zu verhindern, dass der Inhalt durch wiederholte Nadeleinstiche verunreinigt wird (siehe Abbildung 1).

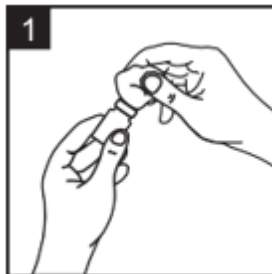


Abbildung 1: Oberseite
mit Alkohol abwischen

6. Bevor Sie die Nadel in die Durchstechflasche stechen, ziehen Sie den Kolben zurück, um eine Luftmenge in die Spritze aufzuziehen, die der verordneten Dosis entspricht. Stechen Sie die Nadel durch den Gummistopfen der Durchstechflasche und drücken Sie den Spritzenkolben, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren (siehe Abbildung 2).

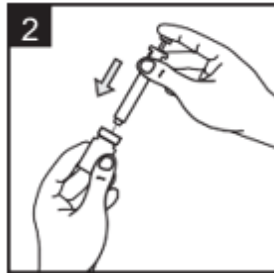


Abbildung 2: Luft in
die Durchstechflasche
injizieren

7. Lassen Sie die Spritze in der Durchstechflasche und drehen Sie die Durchstechflasche mit der Spritze um (Oberseite nach unten). Halten Sie die Spritze und die Durchstechflasche gut fest (siehe Abbildung 3).

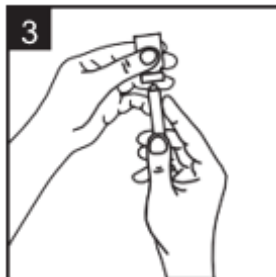


Abbildung 3: Zum
Aufziehen vorbereiten

8. Vergewissern Sie sich, dass die Nadelspitze in die Flüssigkeit eingetaucht ist (siehe Abbildung 4). Ziehen Sie den Kolben hoch, um die korrekte Dosis in die Spritze aufzuziehen (siehe Abbildung 5).

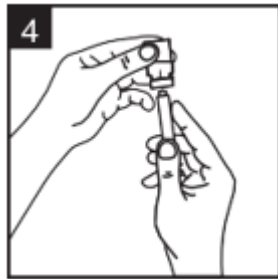


Abbildung 4: Spitze
in der Flüssigkeit

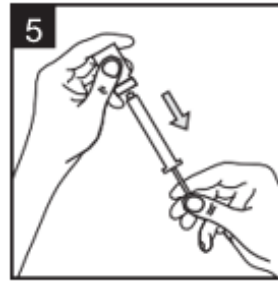


Abbildung 5: Richtige
Dosis aufziehen

9. Bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen, überprüfen Sie, ob in der Spritze Luftblasen sind. Wenn in der Spritze Luftblasen sind, halten Sie die Durchstechflasche mit der Spritze so, dass die Nadel gerade nach oben steht, und klopfen Sie leicht an die Seite der Spritze, damit die Luftblasen an die Oberfläche steigen. Drücken Sie auf den Kolben, um die Luftblasen herauszupressen, und ziehen Sie dann wieder Flüssigkeit auf, bis die richtige Dosis erreicht ist (siehe Abbildung 6).

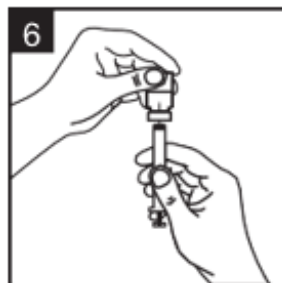


Abbildung 6: Luftblasen entfernen
und Spritze erneut füllen

10. Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf die Durchstechflasche. Achten Sie darauf, dass die Nadel mit nichts in Berührung kommt. Jetzt sind Sie für die Injektion bereit (siehe Abbildung 7).

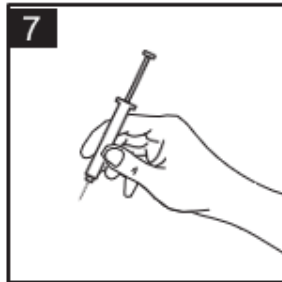


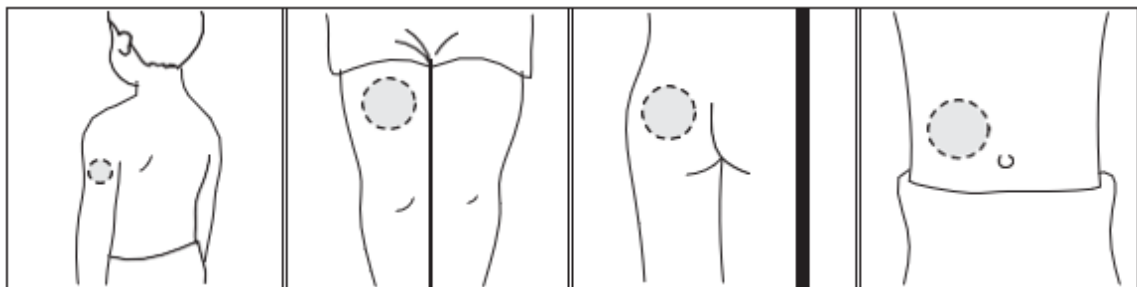
Abbildung 7: Bereit für die Injektion

Injektion der Dosis:

Injizieren Sie INCRELEX gemäß den Anweisungen des Arztes.

Geben Sie die Injektion jedoch nicht, wenn Sie kurz vor oder nach der Injektion nichts essen können.

1. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus - Oberarm, Oberschenkel, Gesäß, oder Bauch (siehe unten). Bei jeder Injektion sollte eine andere Stelle verwendet werden (Wechsel der Injektionsstellen), um zu vermeiden, dass sich durch wiederholte Injektionen an derselben Stelle ein Fettgewebeknoten unter der Haut bildet (Lipohypertrophie).



Oberarm

Oberschenkel

Gesäß

Bauch

2. Reinigen Sie Ihre Haut an der gewählten Injektionsstelle mit Alkohol oder mit Seife und Wasser. Die Injektionsstelle muss vollständig trocken sein, bevor Sie injizieren.

3. Drücken Sie die Haut leicht zusammen. Führen Sie die Nadel so ein, wie es Ihnen der Arzt gezeigt hat. Lassen Sie die Haut los (siehe Abbildung A).

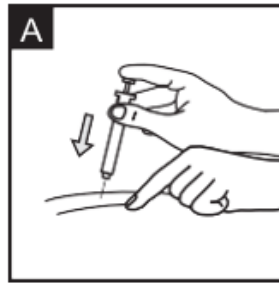


Abbildung A: Haut leicht
zusammendrücken und
gemäß Anweisung injizieren

4. Drücken Sie den Spritzenkolben langsam ganz nach unten, bis die Flüssigkeit vollständig injiziert ist. Ziehen Sie die Nadel gerade heraus und pressen Sie etwas Mull oder Watte einige Sekunden lang sanft auf die Injektionsstelle. **Die Injektionsstelle nicht reiben** (siehe Abbildung B).

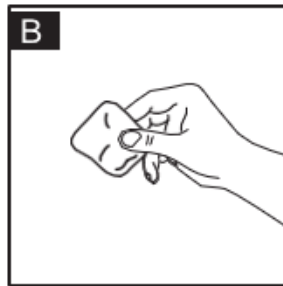


Abbildung B: Mull oder Watte
sanft auf die Injektionsstelle
pressen (nicht reiben)

5. Entsorgen Sie die Nadel und Spritze gemäß den Anweisungen des Arztes. Die Spritze nicht wieder mit dem Nadelschutz versehen. Die benutzte Nadel und Spritze müssen in einen für spitze Gegenstände geeigneten Behälter (z. B. einen Behälter für Sondermüll), Hartplastikbehälter (z. B. eine leere Waschmittelflasche) oder Metallbehälter (z. B. eine leere Kaffeedose) gegeben werden. Der Behälter muss versiegelt und vorschriftsgemäß, wie von Ihrem Arzt beschrieben, entsorgt werden.