

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INCRELEX 10 mg/ml injektioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 10 mg mekasermiinia\*.

Yksi 4 ml:n injektioampulli sisältää 40 mg mekasermiinia\*.

\*Mekasermiini on yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia colissa* tuotettu ihmisinsuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (IGF-1).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 9 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas ja väritön vesiliuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kasvuhäiriön pitkäaikaishoito 2–18-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on vaikea primaarinen insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 puutos (primaarinen IGF-1-puutos).

Vaikea primaarinen IGF-1-puutos määritellään seuraavasti:

- pituuden standardipoikkeamapisteisyys (SDS)  $\leq -3,0$  ja
- IGF-1-peruspitoisuudet alle iän ja sukupuolen mukaisen 2,5. persentiiliin
- riittävä määrä kasvuhormonia
- suljettava pois: IGF-1-puutoksen sekundaariset muodot, kuten aliravitsemus, hypotyreoosi tai pitkäaikainen hoito anti-inflammatoristen steroidien farmakologisilla annoksilla.

Vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla on muutoksia kasvuhormonireseptoreissa (GHR), kasvuhormonireseptoreiden jälkeisissä signaaliradoissa ja IGF-1-geenin puutoksia. Heillä ei ole kasvuhormonipuutosta, joten eksogeenisen kasvuhormonihoidon ei voida olettaa aiheuttavan heille riittävästi vastetta. Lääkäri voi tarvittaessa teettää IGF-1:n muodostumistestin diagnoosin tueksi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Mekasermiinihoitoa on annettava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta kasvuhäiriöitä sairastavien potilaiden diagnostiikasta ja hoidosta.

## Annostus

Annostus on määriteltävä potilaskohtaisesti. Mekasermiinin suositeltava aloitusannos on 0,04 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa injektiona ihon alle. Jos merkittäviä haittavaikutuksia ei ilmene vähintään yhden viikon aikana, annosta voidaan suurentaa 0,04 mg/kg:n lisäyksiin 0,12 mg/kg:n maksimiannokseen, joka annetaan kahdesti vuorokaudessa. Suurempia annoksia kuin 0,12 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ei ole tutkittu vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla lapsilla.

Jos potilas ei siedä suositusannosta, voidaan harkita hoitoa pienemmällä annoksella. Hoidon onnistuminen tulee arvioida pituuskasvunopeuksien perusteella. Pienin yksilöllinen annos, joka johti merkittävään kasvun lisäykseen, oli 0,04 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

## Pediatriset potilaat

Mekasermiinin tehoa ja turvallisuutta alle 2-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla. Sen vuoksi tätä lääkevalmistetta ei suositella alle kaksivuotiaille lapsille.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Mekasermiinin farmakokinetiikasta vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla lapsilla, joilla on maksan vajaatoiminta, on vähän tietoa. Suositellaan, että annos säädetään yksilöllisesti kullekin potilaalle kohdassa Annostus kuvatulla tavalla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Mekasermiinin farmakokinetiikasta vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla lapsilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on vähän tietoa. Suositellaan, että annos säädetään yksilöllisesti kullekin potilaalle kohdassa Annostus kuvatulla tavalla.

## Antotapa

INCRELEX annetaan ihonalaisena injektiona juuri ennen ateriala tai välipalaa tai heti aterian tai välipalan jälkeen. Jos hypoglykemiaa ilmenee suositusannoksia käytettäessä riittävästä aterioinnista huolimatta, annosta on pienennettävä. Jos potilas ei jostakin syystä kykene syömään, tätä lääkevalmistetta ei tule ottaa. Mekasermiiniannosta ei saa koskaan suurentaa yhden tai useamman ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi.

Injektiokohtaa on vaihdettava jokaisen injektion jälkeen.

INCRELEXiä ei saa antaa laskimoon.

### *Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Liuoksen on oltava kirkasta heti jääkaapista ottamisen jälkeen. Jos liuos on samea tai sisältää hiukkasia, sitä ei saa injisoida.

INCRELEX annetaan steriileillä kertakäyttöisillä ruiskuilla ja injektioneuloilla. Ruiskujen tilavuuden on oltava niin pieni, että määrätty annos voidaan vetää injektiopullosta kohtuullisen tarkasti.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tai epäilty neoplasia. Hoito on keskeytettävä, jos neoplasian merkkejä ilmenee.

Koska INCRELEX sisältää bentsyylialkoholia, sitä ei saa antaa keskosille tai vastasyntyneille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kilpirauhasen vajaatoiminta ja ravintopuutokset on hoidettava ennen mekasermiinihoidon aloittamista.

Mekasermiini ei korvaa kasvuhormonihoitoa.

Mekasermiinia ei tule käyttää kasvun edistämiseen potilailla, joiden epifyysit ovat sulkeutuneet.

Mekasermiini annetaan juuri ennen ateriala tai välipalaa tai heti aterian tai välipalan jälkeen, koska se saattaa insuliinin tavoin vähentää verensokeria. Erityisesti on otettava huomioon nuoret lapset ja lapset, joilla on aikaisemmin esiintynyt hypoglykemiaa, sekä epäsäännöllisesti syövät lapset. Potilaiden on vältettävä vaarallisia toimintoja 2-3 tunnin ajan lääkkeen antamisen jälkeen, etenkin mekasermiinihoidon alussa, kunnes hyvin siedetty INCRELEX-annos on määritetty. Jos henkilö, jolla on vaikea hypoglykemia, on tajuton tai muuten kykenemätön syömään ruokaa normaalisti, glukagoni-injektio saattaa olla tarpeen. Henkilöillä, joilla on esiintynyt vaikeaa hypoglykemiaa, tulee olla käytettävissä glukagonia. Lääkärin on lääkettä määrätessään kerrottava vanhemmille hypoglykemian merkeistä, oireista ja hoidosta sekä opetettava glukagoniruiskeiden antaminen.

Tätä lääkevalmistetta saavien diabetespotilaiden insuliiniin ja/tai muiden verensokeria vähentävien lääkevalmisteiden annosta saattaa olla tarpeen pienentää.

Ennen mekasermiinihoidon aloittamista on suositeltavaa suorittaa sydämen kaikukuvaus kaikille potilaille. Sydämen kaikukuvaus tulee suorittaa myös potilaille, jotka lopettavat hoidon. Potilaita, joilla sydämen kaikukuvaustulos on poikkeava tai joilla on sydän- ja verisuonisairauden oireita, pitää seurata säännöllisesti kaikukuvauksella.

Tätä lääkevalmistetta saavilla henkilöillä on raportoitu imukudoksen (esim. nielurisojen) liikakasvua, johon on liittynyt komplikaatioina kuorsausta, uniapneaa ja pitkäaikaista välikorvan nesteilyä. Potilaat on tutkittava säännöllisesti, ja jos kliinisiä oireita ilmenee, on suljettava pois tällaiset mahdolliset komplikaatiot tai aloitettava tarvittava hoito.

Suurentunutta kallonsisäistä painetta, johon on liittynyt papilledeemaa, näköaistin muutoksia, päänsärkyä, pahoinvointia ja/tai oksentelua, on raportoitu mekasermiinihoitoa saaneilla potilailla, kuten on myös raportoitu terapeutin kasvuhormonin annon yhteydessä. Suurentuneen kallonsisäisen paineen oireet ja merkit ovat hävinneet hoidon keskeytyksen jälkeen. Silmänpohjatutkimusta suositellaan mekasermiinihoidon alussa, ajoittain hoidon aikana ja kliinisten oireiden ilmetessä.

Nopeasti kasvavilla potilailla voi ilmetä reisiluun pään epifyysin luiskahtamista paikaltaan (mikä saattaa johtaa avaskulaariseen nekroosiin) ja skolioosin etenemistä. Potilasta on tarkkailtava mekasermiinihoidon aikana näiden tilojen sekä muiden kasvuhormonihoitoon yleisesti liittyvien oireiden ja merkkien varalta. Jos potilas alkaa ontua tai valittaa lonkka- tai polvikipua, hänet on tutkittava.

INCRELEXin markkinoille tulon jälkeen on sillä hoidetuilla potilailla raportoitu tapauksia, joissa on esiintynyt yliherkkyyttä, nokkosrokkoa, kutinaa ja ihon punoitusta. Näitä on havaittu yleisinä reaktioina ja/tai paikallisina injektiokohdan reaktioina. On ilmoitettu muutamia sairaalahoitoa vaatineita tapauksia, jotka ovat viitanneet anafylaktiseen reaktioon. Potilaille ja heidän vanhemmilleen on kerrottava, että tällaiset reaktiot ovat mahdollisia ja jos systeeminen allerginen reaktio ilmenee, on hoito keskeytettävä ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin.

Hoito on arvioitava uudelleen, jos hoitovastetta ei ole ilmennyt vuoden hoidon jälkeen.

Potilailla, joilla ilmenee allergisia reaktioita injisoidulle IGF-1:lle tai joilla veren IGF-1-pitoisuus on odottamattoman suuri injektion jälkeen tai joilla kasvuvastetta ei tuntemattomasta syystä ilmene, voi olla vasta-ainereaktio injisoidulle IGF-1:lle. Tämä voi johtua IGF-1 IgE -vasta-aineiden, pitkäaikaisesti esiintyvien vasta-aineiden tai neutraloivien vasta-aineiden kehittymisestä. Tällaisissa tapauksissa tulee harkita vasta-aineiden määritystä.

## Apuaineet

INCRELEX sisältää 9 mg/ml bentsyylialkoholia säilöntäaineena.

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja anafylaktoidisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Tämä valmiste sisältää natriumia vähemmän kuin 1 mmol (23 mg) injektiopulloa kohden, eli se on käytännössä ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Insuliinin ja/tai muiden verensokeria alentavien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Ehkäisy miehillä ja naisilla

Ennen mekasermiinihoidon aloittamista on suositeltavaa varmistaa negatiivinen raskaustestitulokäikilta hedelmällisessä iässä olevilta naisilta. Lisäksi suositellaan, että kaikki hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät tehokasta ehkäisyä hoidon ajan.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja mekasermiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tätä lääkevalmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### Imetys

Imetystä INCRELEX-hoidon aikana ei suositella, koska mekasermiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa.

#### Hedelmällisyys

Mekasermiini ei ole aiheuttanut vaikutuksia sikiöön teratologisuustutkimuksissa rotilla annoksilla, jotka olivat suurimmillaan 16 mg/kg (20 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos laskettuna kehon pinta-alaa kohden) eikä kaniinilla annoksella 0,5 mg/kg (2 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos laskettuna kehon pinta-alaa kohden). Mekasermiinilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen rotilla, joille annettiin laskimoon 0,25, 1 ja 4 mg/päivä (enimmillään 4 kertaa ihmisen altistus laskettuna AUC-arvoista).

Mekasermiinin vaikutusta syntymättömään lapseen ei ole tutkittu. Näin ollen lääketieteellisen tiedon perusteella ei voi päätellä kohdistuuko sikiöön merkittävää vaaraa. Mekasermiinia ei ole tutkittu imettävillä äideillä. INCRELEXiä ei tule antaa raskaana oleville tai imettäville naisille. Negatiivinen raskaustestitulokä ja riittävän ehkäisymenetelmän käyttö edellytetään kaikilta premenopausaalisilta naisilta, jotka saavat INCRELEXiä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Jos INCRELEX aiheuttaa hypoglykeemisen tilan, sillä voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Alhainen verensokeri on hyvin yleinen haittavaikutus.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuudesta

Haittavaikutuksia koskeva tieto on peräisin kliinisissä tutkimuksissa olleista 413 potilaasta, jotka sairastivat vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta. Tietoa on koottu myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa useimmiten ilmoitetut haitat olivat päänsärky (44 %), hypoglykemia (28 %), oksentelu (26 %), injektiokohdan hypertrofia (17 %) ja välikorvan tulehdus (17 %).

Suurentunutta kallonsisäistä painetta ilmeni kliinisissä tutkimuksissa neljällä (0,96 %) 7-9-vuotiaalla aiemmin hoitamattomalla potilaalla.

Muita käyttöaiheita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli noin 300 potilasta, ilmoitettiin paikallisia ja/tai systeemisiä yliherkkyysoireita 8 %:lla potilaista. Myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu systeemisiä yliherkkyysoireita, jotka joissakin tapauksissa viittasivat anafylaksiaan. Myös paikallisia allergisia reaktioita on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen.

Joillakin potilailla voi muodostua vasta-aineita mekasermiinille. Vasta-aineiden muodostumisen aiheuttamaa kasvun hidastumista ei todettu.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa todetut hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) haittavaikutukset. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Muita haittavaikutuksia on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä INCRELEXin käytössä. Koska nämä reaktiot on raportoitu vapaaehtoisesti populaatiosta, jonka kokoa ei tiedetä, ei ole mahdollista arvioida niiden esiintymistiheyttä (tuntematon) luotettavasti.

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset</b>	<b>Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset</b>
Veri ja imukudos	<u>Yleisiä</u> : Kateenkorvan liikakasvu	
Immuunijärjestelmä		<u>Tuntemattomia</u> : Systeeminen yliherkkyys (anafylaksia, urtikaria, angioödeema, hengenahdistus), paikalliset allergiset reaktiot injektiokohdassa (kutina, urtikaria)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleisiä</u> : Hypoglykemia <u>Yleisiä</u> : Hypoglykeeminen kohtaus, hyperglykemia	
Psykkiset häiriöt	<u>Melko harvinaisia</u> : Depressio, hermostuneisuus	
Hermosto	<u>Hyvin yleisiä</u> : Päänsärky <u>Yleisiä</u> : Kouristukset, heitehuimaus, vapina <u>Melko harvinaisia</u> : Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu	
Silmät	<u>Yleisiä</u> : Papilledema	
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Hyvin yleisiä</u> : Välikorvan tulehdus <u>Yleisiä</u> : Huonokuuloisuus, korvakipu, neste välikorvassa	

Sydän	<u>Yleisiä:</u> Sydämen sivuääni, takykardia <u>Melko harvinaisia:</u> Kardiomegalia, kammiohypertrofia, hiippaläpän vuoto, kolmiliuskaläpän vuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleisiä:</u> Uniapnea, kitarisan hypertrofia, nielurisojen hypertrofia, kuorsaus	
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleisiä:</u> Oksentelu, ylävatsakipu <u>Yleisiä:</u> Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleisiä:</u> Ihon hypertrofia, epänormaali hiusrakenne	<u>Tuntemattomia:</u> Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleisiä:</u> Nivelkipu, raajakipu <u>Yleisiä:</u> Skolioosi, lihaskipu	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Yleisiä:</u> Melanosyyttineevus	
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Yleisiä:</u> Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleisiä:</u> Injektiokohdan hypertrofia, injektiokohdan mustelma <u>Yleisiä:</u> Injektiokohdan kipu, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan hematooma, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan kovettuma, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan ärsytys <u>Melko harvinaisia:</u> Injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan turvotus, rasvakudoksen hypertrofia	
Tutkimukset	<u>Melko harvinaisia:</u> Painon nousu	
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	<u>Yleisiä:</u> Korvaputken asetus	

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Systeeminen/paikallinen yliherkkyys

##### *Kliininen tutkimus*

Muita indikaatioita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa (yhteensä noin 300 potilasta) ilmoitettiin paikallisia ja/tai systeemisiä yliherkkyysreaktioita 8 %:lla potilaista. Kaikki tapaukset olivat lieviä tai kohtalaisia, vaikeita tapauksia ei ilmoitettu.

##### *Markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset*

Systeemisiin yliherkkyysreaktioihin liittyi oireita kuten anafylaksia, yleistynyt nokkosrokko, angioödeema ja hengenahdistus.

Anafylaksiaan viittaavien tapausten oireina esiintyi urtikariaa, angioödeemaa ja hengenahdistusta. Osa potilaista tarvitsi sairaalahoitoa. Annettaessa lääkettä uudelleen oireet eivät palanneet kaikilla potilailla. Myös paikallisia allergisia reaktioita injektiokohdassa ilmoitettiin. Tyypillisiä oireita olivat kutina ja nokkosrokko.

#### Hypoglykemia

115 tutkimushenkilöllä (28 %) esiintyi yhden tai useamman kerran hypoglykemiaa, ja heistä 6:lla ilmeni hypoglykemia-kohtaus yhden tai useamman kerran. Oireinen hypoglykemia vältettiin yleensä, kun ateria tai välipala syötiin juuri ennen INCRELEXin antoa tai heti INCRELEXin annon jälkeen.

#### Injektiokohdan hypertrofia

Injektiokohdan hypertrofiaa ilmeni 71 (17 %) tutkimushenkilöllä kliinisissä tutkimuksissa ja tämä reaktio ilmeni yleensä, jos injektiokohtaa ei ollut vaihdeltu riittävästi. Kun injektiokohtaa vaihdettiin säännöllisesti, tätä ongelmaa ei ilmennyt.

#### Nielurisojen hypertrofia

Nielurisojen hypertrofiaa ilmeni 38:llä (9 %) tutkimushenkilöllä, etenkin 1.-2. hoitovuotena. Seuraavina vuosina nielurisojen kasvu oli vähäisempää.

#### Kuorsaus

Kuorsautta, joka yleisimmin alkoi ensimmäisenä hoitovuotena, ilmeni 30 (7 %) tutkimushenkilöllä.

#### Suurentunut kallonsisäinen paine

Tämä esiintyi 4 tutkimushenkilöllä (0,96 %); kahdella henkilöllä INCRELEX lopetettiin eikä aloitettu uudestaan; kahdella henkilöllä oireet eivät palanneet kun hoitoa jatkettiin pienemmällä INCRELEXin annoksella. Kaikki neljä henkilöä toipuivat tapahtumasta ilman jälkiseurauksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Akuutti yliannostus voi johtaa hypoglykemiaan. Pitkäaikainen yliannostus voi aiheuttaa akromegalian tai gigantismin merkkejä ja oireita.

Mekasermiinin akuutin yliannostuksen hoito on kohdistettava hypoglykeemisten vaikutusten lievittämiseen. Potilaalle on annettava suun kautta glukoosia tai ruokaa. Jos yliannostus aiheuttaa tajuttomuuden, voidaan hypoglykeemisten vaikutusten korjaamiseksi tarvita laskimoon annettavaa glukoosia tai parenteraalista glukagonia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen etulohkon hormonit ja analogit, somatropiini ja somatropiiniagonistit, ATC-koodi: H01AC03

Mekasermiini on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisinsuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (rhIGF-1). IGF-1 koostuu yhdessä ketjussa sijaitsevista 70 aminohaposta. Ketjussa on kolme molekyylien välistä disulfidisiltaa. Sen molekyylipaino on 7649 daltonia. Tuotteen aminohaposekvenssi on samanlainen kuin endogeenisen ihmis-IGF-1:n rhIGF-1-proteiini syntetisoidaan bakteereissa (*E. coli*), jotka on modifioitu lisäämällä niihin ihmis-IGF-1:n geeni.

#### Vaikutusmekanismi

Insuliininkaltainen kasvutekijä 1 (IGF-1) on pituuskasvun tärkein hormonaalinen välittäjä. Normaalioloissa kasvuhormoni (GH) sitoutuu reseptoriinsa maksassa ja muissa kudoksissa ja stimuloi IGF-1:n synteesiä/eritystä. Kohdekudoksissa IGF-1 aktivoi insuliinireseptorin kanssa homologisen, tyypin 1 IGF-1-reseptorin, mikä johtaa solujenväliseen viestimiseen, joka taas stimuloi useita pituuskasvua aiheuttavia prosesseja. IGF-1:n metaboliset vaikutukset kohdistuvat osittain



stimuloimaan glukoosin, rasvahappojen ja aminohappojen ottoa, siten että metabolia tukee kudosten kasvua.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Endogeenisellä ihmis-IGF-1:llä on osoitettu olevan seuraavia vaikutuksia:

#### Kudoskasvu

- Luuston kasvu tapahtuu epifyysilevyissä, kasvavan luun päissä. Kasvuhormoni ja IGF-1 stimuloivat suoraan epifyysilevysolujen kasvua ja metaboliaa.
- Elinten kasvu: IGF-1-puutoksesta kärsivien rottien hoito rhIGF-1:llä edistää koko elimistön ja elinten kasvua.
- Solukasvu: IGF-1:n reseptoreita esiintyy useimmissa solu- ja kudostyypeissä. IGF-1:llä on mitogeeninen vaikutus, joka johtaa elimistön solujen määrän lisääntymiseen.

#### Hiilihydraattiaineenvaihdunta

IGF-1 estää maksan glukoosituotantoa, stimuloi perifeeristä glukoosin hyväksikäyttöä ja saattaa vähentää verensokeria ja aiheuttaa hypoglykemiaa.

IGF-1 estää insuliinin eritystä.

#### Luu-/mineraaliaineenvaihdunta

Verenkierrossa oleva IGF-1 on tärkeä luumassan kertymisen ja ylläpidon kannalta. IGF-1 lisää luuntiheyttä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

INCRELEXillä tehtiin viisi kliinistä tutkimusta (4 avointa ja 1 kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu). Mekasermiinia annettiin ihon alle tavallisesti 60 - 120 µg/kg kahdesti vuorokaudessa 92 lapsipotilaalle, jotka sairastivat vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta. Potilaat otettiin tutkimuksiin seuraavilla perusteilla: erittäin lyhyt pituus, hidaskasvu, seerumin IGF-1:n pienet pitoisuudet ja normaali kasvuhormonieritys 83 potilasta 92:sta ei ollut lähtötilanteessa saanut aiemmin INCRELEXiä ja 81 potilasta hoidettiin INCRELEXillä vähintään yhden vuoden ajan. Yhdistelmä tutkimusten ensimmäisessä ja toisessa tehokkuusanalyysissä 81 tutkitun potilaan tunnusluvut tutkimuksen alussa olivat (keskiarvo ± SD): kronologinen ikä (vuosina): 6,8 ± 3,8; ikä (vuosina): 1,7–17,5; pituus (cm): 84,1 ± 15,8; pituuden standardipoikkeamapisteytys (SDS): -6,9 ± 1,8; pituuskasvunopeus (cm/vuosi): 2,6 ± 1,7; pituuskasvunopeuden SDS: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1:n SDS: -4,2 ± 2,0 ja luustoikä (vuosina): 3,8 ± 2,8. Näistä 72:lla (89 %) oli Laronin oireyhtymän kaltainen fenotyyppi; 7:llä (9 %) oli kasvuhormonigeenipuutos, 1:llä (1 %) oli kasvuhormonia neutraloivia vasta-aineita ja yhdellä (1 %) oli isoiloitu geneettinen kasvuhormonin puute. 46 (57 %) tutkimushenkilöä oli miespuolisia; 66 (81 %) oli valkoihoisia. 74 (91 %) tutkimushenkilöistä oli esimurrosikäisiä tutkimuksen alussa.

Taulukosta 2 nähdään pituuskasvunopeuden, pituuskasvunopeuden SDS:n ja pituuden SDS:n vuotuiset tulokset vuoteen 8 saakka. Tiedot pituuskasvunopeudesta ennen hoitoa olivat saatavana 75 tutkimushenkilöstä. Tietyn hoitovuoden pituuskasvunopeuksia verrattiin parillisilla t-testeillä samojen tutkimushenkilöiden hoitoa edeltäviin pituuskasvunopeuksiin kunkin hoitovuoden lopussa. Kasvunopeudet vuodesta 2 vuoteen 8 olivat tilastollisesti suurempia kuin lähtötilanteessa. Lähes aikuisiän pituuden saavuttaneiden, aiemmin hoitamattomien 21 henkilön mitatun kasvun ja Laronin oireyhtymää sairastavien oletetun kasvun välinen ero oli 11 vuoden hoidon jälkeen noin 13 cm ± 8 cm (keskiarvo ± SD).

**Taulukko 2: Vuosittaiset pituustulokset INCRELEX-hoitovuosien määrän mukaan**

	Ennen hoitoa	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3	Vuosi 4	Vuosi 5	Vuosi 6	Vuosi 7	Vuosi 8
<b>Pituuskasvunopeus (cm/vuosi)</b>									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Keskiarvo (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)
Keskimääräinen (SD) muutos hoitoa edeltävästä ajasta		+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-arvo muutokselle hoitoa edeltävästä ajasta [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
<b>Pituuskasvunopeuden SDS</b>									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Keskiarvo (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)
Keskimääräinen (SD) muutos hoitoa edeltävästä ajasta		+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-arvo muutokselle hoitoa edeltävästä ajasta [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
<b>Pituuden SDS</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Keskiarvo (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)
Keskimääräinen (SD) muutos hoitoa edeltävästä ajasta		+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-arvo muutokselle hoitoa edeltävästä ajasta [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

SD = standardipoikkeama; SDS = standardipoikkeamapisteytys

[1] P-arvot vertailtaessa nykyisiä arvoja ennen hoitoa saatuihin arvoihin saatiin parillisilla t-testeillä.

Tutkimushenkilöille, joiden tiedot luustoiästä ovat käytettävissä vähintään 6 vuotta hoidon alkamisesta, luustoiän keskimääräinen lisääntyminen oli verrattavissa keskimääräiseen kronologiseen iän muutoksiin; näillä henkilöillä luustoiä ei näytä eroavan kliinisesti merkitsevästi kronologisesta iästä.

Teho on annoksesta riippuva. Annos 120 µg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa aiheutti merkittävimmän vasteen kasvussa.

Kaikista koehenkilöistä, jotka olivat mukana turvallisuusarviossa (n=92), 83 % ilmoitti vähintään yhden hättävää vaikutuksen tutkimusten aikana. Tutkimuksissa ei ollut kuolemantapauksia. Yksikään potilas ei keskeyttänyt tutkimusta hättävien vaikutusten takia.

Hypoglykemia oli useimmiten ilmoitettu hättätapahtuma, minkä vuoksi on kiinnitettävä huomiota lääkkeenoton ja aterioiden ajoitukseen.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Mekasermiinin absoluuttista subkutaanisen annon hyötyosuutta vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla ei ole määritetty. Ihon alle annetun mekasermiinin hyötyosuuden on terveillä tutkimushenkilöillä raportoitu olevan noin 100 %.

### Jakautuminen

Verenkierrossa IGF-1 sitoutuu kuuteen IGF:ää sitovaan proteiiniin (IGFBP). Noin 80 % muodostaa kompleksin IGFBP-3:n ja happolabiilin alayksikön kanssa. IGFBP-3:n määrä pienenee vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla, mikä johtaa IGF-1:n puhdistuman suurenemiseen näillä henkilöillä suhteessa terveisiin henkilöihin. IGF-1:n kokonaisjakaantumistilavuuden (keskiarvo  $\pm$  SD) arvioidaan INCRELEXin ihon alle annon jälkeen vaikeaa primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla 12 tutkimushenkilöllä olevan 0,257 ( $\pm$  0,073) l/kg mekasermiiniannoksen ollessa 0,045 mg/kg, ja sen arvioidaan suurenevan mekasermiinin annoksen suurentuessa. Sitoutumattoman IGF-1:n pitoisuudesta INCRELEXin antamisen jälkeen on vain niukasti tietoa.

### Biotransformaatio

Sekä maksan että munuaisten on osoitettu metaboloivan IGF-1:tä.

### Eliminaatio

Kokonais-IGF-1:n keskimääräinen terminaalinen  $t_{1/2}$  on arviolta 5,8 tuntia, kun kolmelle IGF-1-puutosta sairastavalle lapsipotilaalle annetaan 0,12 mg/kg:n kerta-annos ihon alle. Kokonais-IGF-1:n puhdistuma on kääntäen verrannollinen seerumin IGFBP-3-pitoisuuksiin ja kokonais-IGF-1:n systeemisen puhdistuman (CL/F) arvioidaan 12 tutkimushenkilöllä olevan 0,04 l/h/kg, kun IGFBP-3-pitoisuus on 3 mg/l.

### Erietyiset potilasryhmät

#### Iäkkäät

INCRELEXin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla henkilöillä.

#### Lapset

INCRELEXin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla henkilöillä.

#### Sukupuoli

INCRELEXin farmakokinetiikassa ei ole todettu ilmeisiä eroja miesten ja naisten välillä primaarista IGF-1-puutosta sairastavilla nuorilla ja terveillä aikuisilla.

#### Rotu

Tietoja ei ole.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta mekasermiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimistä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

#### Reproduktiotoksisuus

Reproduktiotoksisuutta tutkittiin rotilla ja kaneilla laskimoon annon jälkeen mutta ei ihon alle annon (normaali kliininen antoreitti) jälkeen. Näissä tutkimuksissa ei todettu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia hedelmällisyyteen tai raskauteen, mutta koska antoreitti oli eri (kuin kliininen), näiden tulosten merkitys on epäselvä. Mekasermiinin siirtymistä istukkaan ei tutkittu.

#### Karsinogeenisuus

Mekasermiinia annettiin Sprague Dawley -rottien ihon alle 0, 0,25, 1, 4 ja 10 mg/kg/vrk:n annoksina enintään 2 vuoden ajan. Lisämunuaisytimen liikakasvua ja feokromosytomaa todettiin urosrotilla annoksen ollessa 1 mg/kg/vrk tai enemmän ( $\geq 1$  kertaa kliininen altistus AUC-arvoon perustuvalla ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella) ja naarasrotilla kaikilla annoksilla ( $\geq 0,3$  kertaa kliininen altistus AUC-arvoon perustuvalla ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella).

Urosrotilla todettiin ihon keratoakantooman lisääntyvän annoksilla 4 ja 10 mg/kg/vrk ( $\geq 4$  kertaa kliininen altistus AUC-arvoon perustuvalla ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella). Sekä uros- että naarasrotilla todettiin rintarauhasen karsinooman lisääntyvän annoksella 10 mg/kg/vrk (7 kertaa kliininen altistus AUC-arvoon perustuvalla ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella). Karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin IGF-1:n aiheuttamasta hypoglykemiasta johtuvaa liikakuolleisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsyylialkoholi  
Natriumkloridi  
Polysorbaatti 20  
Väkevä etikkahappo  
Natriumasetaatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

#### Avaamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu kestävän 30 päivää 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmistetta voidaan säilyttää avaamisen jälkeen enintään 30 päivää 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio­pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

5 ml:n injektio­pullo (I-tyypin lasia), joka on suljettu tulpalla (bromobutyli/isopreenipolymeeri) ja tiivisteellä (lakkamuovi).

Yksi injektio­pullo sisältää 4 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektio­pullo.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

INCRELEX toimitetaan moniannosliuoksena.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/402/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä : 03 elokuu  
2007 Viimeisin uusimispäivä: 03 elokuu 2017

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ette Virton  
28100 Dreux  
Ranska

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että tuotteen tullessa myyntiin kaikilla lääkeillä, joiden voidaan olettaa määräävän INCRELEXiä on käytettävissään "lääkärin tietopaketti", joka sisältää seuraavat tiedot:

- Tuotetiedot
- Lääkäreille tarkoitettut INCRELEXiä koskevat tiedot (tietokortti, annostusohje ja annoslaskin)
- Potilaille tarkoitettu tietopaketti

Lääkäreille tarkoitettujen INCRELEXiä koskevien tietojen tulee sisältää seuraavat perusseinikat:

- Alhaisen verensokerin merkkien, oireiden ja hoidon, kuten glukagoni-injektion antamisen, selostaminen potilaan vanhemmille.
- Potilaan korvat, nenä ja kurkku on tutkittava ajoittain ja kliinisten oireiden ilmetessä on suljettava pois näiden mahdolliset komplikaatiot tai aloitettava tarvittava hoito.
- Tavanomainen silmäpohjan tutkimus on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana tai kliinisten oireiden ilmetessä.
- INCRELEXin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on aktiivinen tai epäilty neoplasia, ja hoito on lopetettava neoplasian merkkien ja oireiden ilmetessä.
- Reisiluun kasvutumakkeen pään siirtymää ja skolioosin etenemistä voi ilmetä potilailla, joiden kasvu on nopeaa. Potilasta on seurattava tämän tilanteen syntymisen varalta INCRELEX-hoidon aikana.
- Selostettava potilaan vanhemmille ja potilaille, että systeemiset allergiset reaktiot ovat mahdollisia ja että hoito on keskeytettävä niiden ilmetessä ja potilaalle on annettava viipymättä tarvittavaa hoitoa.
- Tiedot immunogeenisuusnäytteiden otosta.

Potilaille tarkoitettussa INCRELEX-tietopaketissa on oltava seuraavat tiedot:

- INCRELEX on annettava vähän ateriaa tai välipalaa ennen tai vähän niiden jälkeen, koska sillä on insuliinin kaltaisia verensokeria vähentäviä vaikutuksia.
- Alhaisen verensokerin merkit ja oireet sekä hoito-ohjeet. Vanhempien ja huoltajien on aina varmistettava, että lapsen saatavilla on sokeria. Glukagonin anto-ohjeet vaikean hypoglykemian varalta.
- INCRELEX ei saa antaa, jos potilas ei kykene jostakin syystä syömään.
- INCRELEX-annosta ei saa suurentaa yhden tai useamman ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi.
- Potilaan on vältettävä vaarallisia toimintoja (kuten rankkaa liikuntaa) 2–3 tunnin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen, etenkin INCRELEX-hoidon alussa, kunnes hyvin siedetty INCRELEX-annos on määrätty.
- Lipohypertrofian välttämiseksi ruiskeen antopaikkaa on vaihdettava joka kerta vuorollaan.
- Ohje ilmoittaa kuorsauksen ilmeneminen tai paheneminen, joka voi merkitä nielu- ja/tai kitarisojen suurenemista INCRELEX-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Lääkärille on ilmoitettava, jos potilaalla ilmenee ankaraa päänsärkyä, näön sumenemista ja siihen liittyen pahoinvointia ja oksentelua.
- Lääkärille on ilmoitettava, jos potilas alkaa ontua tai hänellä on lonkka- tai polvikipua, jotta tila voidaan tutkia.

Lisäksi lääkärien ja potilaiden käytettävissä on annostusohje ja annoslaskin, joiden mukana on tietoa potilaskohtaisesta annoksen suurentamisesta lääkitysvirheiden ja hypoglykemian välttämiseksi.

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan perusteella toteuttaa seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
--------	-----------



Kuvaus	Määräaika
<p>Tehtävä yksi pitkä aikaistutkimus, jossa mekasermiinihoito aloitetaan varhaislapsuudessa ja sitä jatketaan aikuisiälle. Tarkoituksena on tutkia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pitkäaikaisen käytön toksisuus kehitysvaiheessa oleville potilaille</li> <li>• Mahdollinen maligniteettien ja muiden riskien ilmeneminen</li> </ul> <p>Seuraavat väliraportit toimitetaan joka toinen vuosi, kunnes viimeistä potilasta on seurattu 5 vuotta.</p>	<p>Loppuraportti vuoteen 2023 mennessä</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INCRELEX 10 mg/ml injektioneste, liuos.  
mekasermiini

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Jokainen ml sisältää 10 mg mekasermiinia.  
Yksi injektioampulli sisältää 40 mg mekasermiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Muut aineet: bentsyylialkoholi, natriumkloridi, polysorbaatti 20, väkevä etikkahappo, natriumasettaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.  
Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos.  
Yksi 4 ml:n moniannosinjektioampulli.  
40 mg/4 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käytettävä 30 päivän kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/402/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

INCRELEX

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

INCRELEX 10 mg/ml injektioneste  
mekasermiini  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

40 mg/4 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **INCRELEX 10 mg/ml injektioneste, liuos** Mekasermiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä INCRELEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät INCRELEX-valmistetta
3. Miten INCRELEX-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. INCRELEX-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä INCRELEX on ja mihin sitä käytetään**

- INCRELEX on liuos, joka sisältää mekasermiinia, joka on teollisesti valmistettu insuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (IGF-1), joka on samankaltaista kuin elimistösi tuottama IGF-1.
- Sillä hoidetaan 2–18-vuotiaita lapsia ja nuoria, jotka ovat hyvin lyhyitä ikäänsä nähden, koska heidän elimistönsä ei tuota tarpeeksi IGF-1-kasvutekijää. Tätä tilaa kutsutaan primaarisiksi IGF-1-puutokseksi.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät INCRELEX-valmistetta**

**Älä käytä INCRELEX-valmistetta**

- jos olet allerginen mekasermiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on syöpä.
- keskosille tai vastasyntyneille, koska se sisältää bentsyylialkoholia.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät INCRELEX-valmistetta.

- jos sinulla on kiero selkäranka (skolioosi). Tällöin on seurattava skolioosin etenemistä.
- jos sinulla on raaja-, lonkka- tai polvikipua
- jos nielurisasi ovat suurentuneet (nielurisojen liikakasvu). Tällöin nielurisat on tutkittava säännöllisesti.
- jos sinulla on aivojen lisääntyneen paineen (kallonsisäisen paineen nousu) aiheuttamia oireita, kuten näkömuutoksia, päänsärkyä, pahoinvointia ja/tai oksentelua. Ota tällöin yhteys lääkäriin.
- jos sinulla esiintyy paikallinen allerginen reaktio pistoskohdassa tai yleistynyt allerginen reaktio INCRELEX-valmisteen käytön yhteydessä. Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee paikallista ihottumaa. Hakeudu välittömästi lääkäriin tai



- sairaalaan, jos sinulla ilmenee yleinen allerginen reaktio (nokkosrokko, hengitysvaikeuksia, huimausta tai pyörtymistä ja yleistä huonovointisuutta)
- jos kasvusi on loppunut (luun kasvulevyt ovat sulkeutuneet). Tässä tapauksessa INCRELEX ei voi vaikuttaa kasvuusi eikä sitä pidä käyttää.

### **Alle 2-vuotiaat lapset**

Tämän lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla lapsilla, minkä vuoksi sen käyttöä ei suositella.

### **Muut lääkevalmisteet ja INCRELEX-valmiste**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ilmoita lääkärillesi erityisesti, jos käytät insuliinia tai muita diabeteslääkkeitä. Näiden lääkkeiden annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ennen mekasermiinihoidon aloittamista on suositeltavaa varmistaa negatiivinen raskaustestituloks kaikilta hedelmällisessä iässä olevilta naisilta. Lisäksi suositellaan, että kaikki hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät tehokasta ehkäisyä hoidon ajan.

Mekasermiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi.

Mekasermiinivalmistetta ei saa antaa imettävälle äidille.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Mekasermiini voi aiheuttaa verensokerin alenemisen (hyvin yleinen haittavaikutus, ks. kohta 4) ja se voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, koska keskittymis- ja reaktiokykyt voivat olla heikentyneitä.

Sinun on vältettävä korkean riskin toimintoja (kuten autolla ajamista) 2–3 tunnin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen. Erityisesti näin on toimittava INCRELEX-hoitoa aloitettaessa, kunnes sellainen INCRELEX-annos on määrätty, joka ei aiheuta haittavaikutuksia, vaarantaen em. toimintoja.

### **INCRELEX sisältää bentsyylialkoholia ja natriumia**

INCRELEX sisältää säilöntäaineena bentsyylialkoholia, joka voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Tämä valmiste sisältää natriumia vähemmän kuin 1 mmol (23 mg) injektiopullon kohden, eli se on käytännössä ”natriumiton”.

### **3. Miten INCRELEX-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen annos on 0,04 – 0,12 mg potilaan painokiloa kohden, ja se annetaan kahdesti vuorokaudessa. Lue tämän selosteen lopusta kohta ”Käyttöohjeet”.

Injisoi INCRELEX ihon alle juuri ennen ruokailua tai välipalaa tai heti sen jälkeen, koska INCRELEXillä voi olla insuliinin tyyppinen hypoglykeeminen vaikutus, joten se voi alentaa veren sokeriarvoja (ks. kohta Hypoglykemia kappaleessa 4). Älä injisoi INCRELEXiä, jos et voi jostakin syystä syödä. Älä korvaa antamatta jäänyttä ruisketta injisoimalla kaksi annosta seuraavalla kerralla. Seuraava annos tulisi ottaa normaalisti, aterian tai välipalan kanssa.

Injisoi INCRELEX aivan olkavarren, reiden, vatsan tai pakarann ihon alle. Älä missään tapauksessa anna ruisketta laskimoon tai lihakseen. Muuta ruiskeen antopaikkaa joka kerta.

Älä käytä INCRELEX-valmistetta, jos liuos ei ole kirkas tai väritön.

Mekasermiinihoito on pitkäaikaishoitoa. Voit saada lisätietoja lääkäriltäsi.

### **Jos käytät enemmän INCRELEX-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Mekasermiini kuten insuliinikin voi alentaa veren sokeriarvoja (ks. kohta Hypoglykemia kappaleessa 4).

Ilmoita lääkärillesi välittömästi, jos INCRELEX-valmistetta annettiin enemmän kuin on suositeltavaa.

Äkillinen yliannostus saattaa johtaa hypoglykemiaan (alhaiseen verensokeriin). Jos yliannostus jatkuu kauan, tietyt kehon osat (esim. kädet, jalat, jotkut kasvojen osat) voivat suurentua tai koko kehossa voi tapahtua ylenmääräistä kasvua.

Mekasermiinivalmisteen äkillisen yliannostuksen hoito on kohdistettava hypoglykemian korjaamiseen. Potilaalle on annettava sokeripitoista nestettä tai ruokaa. Jos potilas ei ole tarpeeksi hereillä tai vireä kyetäkseen juomaan sokeria sisältävää nestettä, saattaa olla tarpeen antaa hänelle glukagoniruiske lihakseen alhaisen verensokerin korjaamiseksi. Lääkärisi tai sairaanhoitaja opastaa sinua glukagoniruiskeen antamisessa.

### **Jos unohdat käyttää INCRELEX-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos annos jää väliin, seuraavan annoksen tulisi olla vastaavasti suurempi. Seuraava annos tulisi ottaa normaalisti, aterian tai välipalan kanssa.

### **Jos lopetat INCRELEX-valmisteen käytön**

Mekasermiinihoidon äkillinen tai ennenaikainen lopettaminen voi heikentää hoidon onnistumista. Kysy lääkäriltäsi neuvoa, ennen kuin lopetat hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmiten esiintyviä mekasermiinin haittavaikutuksia ovat: alhainen verensokeri (hypoglykemia), oksentelu, injektiokohdan reaktiot, päänsärky ja välikorvan tulehdukset. INCRELEXin käytön yhteydessä on raportoitu myös vakavia allergisia reaktioita. Jos saat näitä haittavaikutuksia, seuraa alla olevia jokaiseen haittavaikutukseen liittyviä ohjeita.

### **Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**

#### Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia)

Mekasermiinin käytön jälkeen on ilmoitettu yleistynyttä nokkosrokkoa, hengitysvaikeuksia, huimausta, kasvojen ja/tai kurkun turpoamista.

Lopeta INCRELEXin käyttö välittömästi ja ota nopeasti yhteyttä lääkäriin, jos saat vakavan allergisen reaktion.

Paikallisia allergisia reaktioita pistoskohdassa (kutinaa, nokkosrokkoa) on myös ilmoitettu.

#### Hiustenlähtö (alopecia)

Hiustenlähtöä on myös raportoitu mekasermiinin käytön jälkeen.

#### **Hyvin yleisiä (voi esiintyä useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä)**

##### Alhainen verensokeri (hypoglykemia)

Mekasermiini saattaa vähentää verensokeria. Alhaisen verensokerin merkkejä ovat: huimaus, väsyneisyys, levottomuus, näläntunne, ärtyisyys, keskittymisvaikeudet, hikoilu, pahoinvointi sekä nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke.

Vaikea hypoglykemia saattaa aiheuttaa tajuttomuutta, kouristuksia tai kuoleman. Lopeta INCRELEXin käyttö välittömästi ja ota nopeasti yhteyttä lääkäriin, jos saat kouristuksia tai menetät tajuntasi.

Jos käytät INCRELEX-valmistetta, sinun pitää välttää vaarallisia toimintoja (kuten kovaa fyysistä räsitusta) 2–3 tunnin ajan INCRELEX-ruiskeen antamisen jälkeen, etenkin INCRELEX-hoidon alussa.

Lääkärisi tai sairaanhoitaja selostaa ennen INCRELEX-hoidon aloittamista, kuinka alhaista verensokeria (hypoglykemiaa) hoidetaan. Sinulla pitää olla aina mukana sokeria esim. appelsiinimehun, glukoosigeelin, makeisten tai maidon muodossa sen varalta, että hypoglykemian oireita ilmenee. Jos vaikean hypoglykemian ilmetessä et reagoi etkä voi juoda sokeripitoisia nesteitä, sinulle on annettava glukagoniruiske. Lääkärisi tai sairaanhoitaja opettaa sinulle glukagoniruiskeen annon. Glukagoni lisää verensokeria. On tärkeää, että sinulla on monipuolinen ruokavalio, joka sisältää valkuaisaineita ja rasvaa, kuten lihaa ja juustoa, sokeripitoisten elintarvikkeiden lisäksi.

##### Injektiokohdan hypertrofia (kudos injektiokohdassa paksunee) ja mustelmat

Näitä voidaan välttää vaihtamalla ruiskeen antopaikkaa joka kerta.

##### Ruoansulatuselimistö

Oksentelua ja ylävatsakipua on esiintynyt mekasermiinihoidon aikana.

##### Infektiot

Välikorvantulehdusta on havaittu lapsilla mekasermiinihoidon aikana.

##### Luusto ja lihakset

Nivelkipuja ja raajakipuja on esiintynyt mekasermiinihoidon aikana.

##### Hermosto

Päänsärkyä on esiintynyt mekasermiinihoidon aikana.

#### **Yleisiä (voi esiintyä 1 henkilöllä 10:stä)**

##### Kouristuskohtaukset

Epileptisiä kohtauksia (kouristuskohtauksia) on esiintynyt mekasermiinihoidon aikana.

Myös huimausta ja vapinaa on ilmoitettu mekasermiinihoidon aikana.

##### Sydämen poikkeavuudet

Sydämen syketiheyden nopeutumista ja sydänäänten poikkeamia on ilmoitettu mekasermiinihoidon aikana.

##### Verensokerin nousu (hyperglykemia)

Verensokerin nousua on havaittu mekasermiinihoidon yhteydessä.

### Suurentuneet nielurisat/kitarisat

Mekasermiini voi suurentaa nielurisojasi/kitarisojasi. Joitakin suurentuneiden nielurisojen/kitarisojen oireita ovat: kuorsaus, hengitys- tai nielemisvaikeudet, uniapnea (tila, jossa hengitys pysähtyy hetkeksi nukkuessa) tai neste välikorvassa sekä korvatulehdukset. Uniapnea voi aiheuttaa liiallista uneliaisuutta päiväsaikaan. Ilmoita lääkärille, jos nämä oireet vaivaavat sinua. Lääkärin pitää tutkia nielurisasi/kitarisasi säännöllisesti.

### Kateenkorvan suureneminen

Kateenkorvan (immuunijärjestelmään kuuluva sisäelin) laajenemista on havaittu mekasermiinihoidon aikana.

### Papilledeema (silmänystyn turvotus)

Lääkäri tai optikko voi havaita silmän takaosan turvotusta (kohonneesta aivopaineesta johtuen) mekasermiinihoidon aikana.

### Huonokuuloisuus (kuulon heikkeneminen)

Huonokuuloisuutta (Kuulon heikkenemistä), korvakipua ja nesteen kertymistä välikorvaan on havaittu mekasermiinihoidon aikana. Kerro lääkärille, jos havaitset kuuloon liittyviä ongelmia.

### Skolioosin paheneminen (nopean kasvun aiheuttama)

Jos sinulla on skolioosia, sinut on tutkittava usein selkärangan kaarevuuden lisääntymisen varalta. mekasermiinihoidon aikana on myös ilmennyt lihasten kipua.

### Sukupuolielimet

Rintojen suurentumista on havaittu mekasermiinihoidon aikana.

### Ruoansulatuselimistö

Mahakipua on ilmennyt mekasermiinihoidon aikana.

### Ihon ja hiusten muutokset

Ihon paksunemista, iholuomia ja poikkeavaa hiusten rakennetta on havaittu mekasermiinihoidon aikana.

### Injektiokohdan reaktiot

Reaktioita kuten kipua, ärsytystä, verenvuotoa, mustelmia, punoitusta ja kovettumista on ilmoitettu INCRELEX-hoidon yhteydessä. Injektiokohdan reaktioita voidaan välttää vaihtamalla ruiskeen antopaikkaa joka kerta.

### **Melko harvinaisia (voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta)**

#### Kallonsisäisen paineen nousu (paineen lisääntyminen aivoissa)

INCRELEX saattaa joskus aiheuttaa ohimenevää paineen lisääntymistä aivoissa. Kallonsisäisen paineen nousun oireita voivat olla näkömuutokset, päänsärky ja pahoinvointi ja/tai oksentelu. Ilmoita lääkärille välittömästi, jos sinulla on näitä oireita. Lääkäri voi tarkastaa, onko kallonsisäinen paine noussut. Jos paine on noussut, lääkäri voi väliaikaisesti vähentää mekasermiiniannosta tai keskeyttää hoidon. Mekasermiinihoito saatetaan aloittaa uudelleen, kun paineen nousu on saatu kuriin.

### Sydämen poikkeavuudet

Joidenkin mekasermiinihoitoa saavien potilaiden sydämen kaikukuvauksessa havaittiin sydänlihaksen paksuuntumista ja poikkeavuuksia sydänläppien toiminnassa. Lääkäri voi tehdä sydämen kaikukuvauksen ennen mekasermiinihoidon aloittamista, sen aikana ja sen jälkeen.

### Injektiokohdan reaktiot

INCRELEX-hoidon aikana on ilmoitettu reaktioita kuten ihottumaa, turvotusta ja rasvapatteja. Injektiokohdan reaktioita voidaan välttää vaihtamalla ruiskeen antopaikkaa jokaisella antokerralla.

### Painon nousu

Painon nousua on havaittu mekasermiinihoidon aikana.

Muita melko harvinaisia mekasermiinihoidon aikana havaittuja haittavaikutuksia ovat masennus ja hermostuneisuus.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. INCRELEX-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen injektiopulloa voidaan säilyttää 30 päivän ajan 2 °C – 8 °C:ssa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä INCRELEX sisältää**

- Vaikuttava aine on mekasermiini. Yksi ml sisältää 10 mg mekasermiinia. Yksi injektiopullo sisältää 40 mg mekasermiinia.
- Muut aineet ovat: bentsyylialkoholi, natriumkloridi, polysorbaatti 20, väkevä etikkahappo, natriumasetatti ja injektioneiteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, ”INCRELEX sisältää bentsyylialkoholia ja natriumia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

INCRELEX on kirkas ja väritön injektioneite, liuos (injektio), joka toimitetaan tulpalla ja tiivisteellä suljetussa lasisessa injektiopullossa. Injektiopullo sisältää 4 ml liuosta.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### Myyntiluvan haltija:

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

#### Valmistaja:

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ethé Virton  
28100 Dreux  
Ranska

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
Ipsen NV  
Guldensporenpark 87  
B-9820 Merelbeke  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

**România, България**  
Ipsen Pharma  
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59, clădirea HQ  
Sector 1, 010623, București,  
România  
Tel/Тел.: + 40 (021) 231 27 20

**Česká Republika**  
Ipsen Pharma  
Olbrachtova 2006/9  
140 00 Praha 4  
Tel: + 420 242 481 821

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,  
Ísland**  
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE - 164 51 Kista  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

**Deutschland, Österreich**  
Ipsen Pharma GmbH  
Willy-Brandt-Str. 3  
D-76275 Ettlingen  
Tel: + 49 7243 184-80

**Eesti**  
ESTOBIIN OÜ  
Udeselja 4-4  
EE-11913 Tallinn  
Tel: +372 51 55 810

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**  
Ipsen EΠE  
Αγ. Δημητρίου 63  
Άλιμος  
GR-17456 Αθήνα  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

**España**  
Ipsen Pharma S.A.  
Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43  
08908 L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona  
Tel: + 34 - 936 - 858 100

**Italia**  
Ipsen SpA  
Via del Bosco Rinnovato n. 6  
Milanofiori Nord Palazzo U7  
20090 Assago (Mi)  
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

**Latvija**  
Ipsen Pharma  
Kalnciema iela 33-5  
Riga LV 1046  
Tel: +371 67622233

**Lietuva, Hrvatska**  
Ipsen Pharma Lietuvos filialas  
9-ojo Forto 47  
LT-48100 Kaunas  
Tel. + 370 37 337854

**Magyarország**  
Ipsen Pharma SAS Magyarországi  
Kereskedelmi Képviselet  
Árbóc utca 6.  
H-1133 Budapest  
Tel: +36 1 555 5930

**Nederland**  
Ipsen Farmaceutica B.V.  
Taurusavenue 33 B  
NL-2132 LS Hoofddorp  
Tel: + 31 23 55 41 600

**Polska**  
Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Al. Jana Pawła II 29  
PL-00-867 Warszawa  
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

**Portugal**  
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º, Miraflores  
P-1495 - 190 Algés  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

**Slovenija**  
PharmaSwiss d.o.o  
Dolenjska cesta 242c  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 1 236 47 00

**France**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
F-92100 Boulogne-Billancourt  
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

**United Kingdom**

Ipsen Ltd.  
190 Bath Road  
Slough, Berkshire  
SL1 3XE  
Tel: + 44 - (0)1753 - 62 77 00

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 415  
Tel: + 353 - 1 - 809 8200

**SLOVENSKÁ REPUBLIKA**

Liek s.r.o.  
Hviezdoslavova 19  
SK-90301 Senec  
Tel: + 421 245 646 322

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

<-----

## KÄYTTÖOHJEET

INCRELEX annetaan steriileillä kertakäyttöisillä ruiskuilla ja injektioneuloilla, jotka ovat saatavana lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta. Ruiskujen tilavuuden on oltava niin pieni, että määrätty annos voidaan vetää injektiopullosta kohtuullisen tarkasti.

### Annoksen valmistelu

1. Pese kädet, ennen kuin alat valmistella INCRELEX-valmistetta ruisketta varten.
2. Anna ruiske aina uudella kertakäyttöisellä neulalla ja ruiskulla. Käytä ruiskua ja neulaa vain yhden kerran. Hävitä ne määräysten mukaisesti teräville välineille tarkoitettuun säiliöön (kuten biovaarallisille jätteille tarkoitettuun säiliöön), kovaan muovisäiliöön (kuten pesuainepulloon) tai metallisäiliöön (kuten tyhjään kahvipurkkiin). **Älä koskaan** anna neuloja tai ruiskuja muiden henkilöiden käyttöön.
3. Tarkista, että liuos on kirkasta ja väritöntä. Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (joka on mainittu etiketissä ja tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää) tai jos liuos on sameaa tai jos näet liuoksessa hiukkasia. Jos pullo jäätyy, hävitä se määräysten mukaisesti. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista.
4. Jos otat käyttöön uuden pullon, irrota suojakorkki. Älä poista kumitulppaa.
5. Pyyhi kumitulppa sprillä kostutetulla sideharsolla, jottei injektiopulloon pääse bakteereja, kun neula työnnetään pulloon useita kertoja (ks. Kuva 1).



Kuva 1: Pyyhi tulppa sprillä



6. Ennen kuin työntät neulan injektiopulloon, vedä työntövarrtta taaksepäin vetääksesi ilmaa ruiskuun määrätyn annoksen verran. Työnnä neula kumitulpan läpi injektiopulloon ja työnnä työntövarrella ilmaa ruiskusta injektiopulloon (ks. Kuva 2).



Kuva 2: Työnnä ilmaa injektiopulloon

7. Anna ruiskun jäädä injektiopulloon ja käännä ruisku ja injektiopullo ylösalaisin. Pidä ruiskua ja injektiopulloa tukevassa otteessa (ks. Kuva 3).



Kuva 3: Valmisteile ulosvetoa varten

8. Tarkista, että neulan kärki on liuoksessa (ks. Kuva 4). Vedä työntövarresta, jotta saat tarvittavan annoksen ruiskuun (ks. Kuva 5).



Kuva 4: Neulankärki liuoksessa



Kuva 5: Vedä tarvittava annos

9. Ennen kuin otat neulan pois injektiopullosta, tarkista, ettei ruiskussa ole ilmakuplia. Jos ruiskussa on ilmakuplia, pidä injektiopulloa ja ruiskua pystysuorassa ja naputa ruiskun sivua, kunnes ilmakuplat nousevat pintaan. Työnnä ilmakuplat ulos työntövarrella ja vedä nestettä takaisin, kunnes olet saanut tarvittavan annoksen (ks. Kuva 6).



Kuva 6: Poista ilmakuplat ja täytä ruisku uudelleen

10. Irrota neula injektiopullosta ja laita suojakorkki takaisin. Älä anna neulan koskettaa mitään. Olet nyt valmis antamaan ruiskeen (ks. Kuva 7).



Kuva 7: Valmis ruiskeen antoon

### **Ruiskeen antaminen:**

Anna INCRELEX-ruiske lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Älä anna ruisketta, jos et kykene syömään juuri ennen ruiskeen antoa tai heti sen jälkeen.

1. Päätä ruiskeen antopaikka: olkavarsi, reisi, pakara tai vatsa (ks. seuraava kuva). Ruiskeen antopaikka on vaihdettava jokaisen ruiskeen jälkeen (vuorottele antopaikkaa).



Olkavarsi



Reisi



Pakara



Vatsa

2. Puhdista antopaikan iho sprillä tai saippualla ja vedellä. Antopaikan on oltava kuiva ennen ruiskeen antamista.

3. Nipistä ihoa hieman. Vie neula ihon alle lääkärisi neuvon mukaisesti. Vapauta iho (ks. Kuva A).



Kuva A: Nipistä ihoa hieman ja anna ruiske ohjeen mukaisesti

4. Työnnä ruiskun työntövartta niin pitkälle kuin se menee. Tarkista, että olet antanut kaiken liuoksen. Vedä neula suoraan ulos ja paina hieman ruiskeen antopaikkaa sideharsolla tai vanutupolla muutaman sekunnin ajan. **Älä hiero antopaikkaa** (ks. Kuva B).



Kuva B: Paina (älä hiero) sideharsolla tai vanutupolla.

5. Noudata lääkärisi ohjeita neulan ja ruiskun hävittämisestä. Älä aseta ruiskunsuojusta uudelleen paikalleen. Käytetty neula ja ruisku on asetettava terävien esineiden säiliöön (esim. tartuntavaarallisten esineiden säiliö), kovaan muovisäiliöön (esim. pesuainepullo) tai metallisäiliöön (esim. tyhjä kahvipurkki). Nämä säiliöt on suljettava ja hävitettävä määräysten mukaisesti, kuten lääkäri on kertonut.