

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä 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).

Väritön tai hieman kellertävä ja kirkas tai hieman opalisoiva neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Vaikea primaarinen IGF-1-puutos määritellään seuraavasti:

- pituuden standardipoikkeamapisteytys (SDS) $\leq -3,0$ ja
- IGF-1-peruspitoisuudet alle iän ja sukupuolen mukaisen 2,5. persentiilin
- riittävä määrä kasvuhormonia
- suljettava pois: IGF-1-puutoksen sekundaariset muodot, kuten aliravitsemus, hypopituuitarismi, 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 riittävää 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. Annosta 0,12 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ei pidä ylittää, sillä tällöin neoplasian riski voi suurentua (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

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 potilaille 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 potilaille 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.

INCRELEX on vasta-aiheista lapsille ja nuorille, joilla on aktiivinen tai epäilty neoplasia tai mikä tahansa sairaus tai aiempi sairaus, joka suurentaa hyvän- tai pahanlaatuisen neoplasian riskiä.

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

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet

INCRELEX-hoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla on tavallista suurempi hyvän- ja pahanlaatuisen neoplasian riski, sillä IGF-1 on osallisena hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten syntyyn ja etenemiseen.

Markkinoille tulon jälkeen INCRELEX-hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla on ilmoitettu sekä hyvän- että pahanlaatuisia kasvaimia. Tapauksissa on ollut kyse monista eri maligniteeteista, myös harvinaisista maligniteeteista, joita ei yleensä tavata lapsilla (ks. kohta 4.8). Neoplasian riski voi olla suurentunut, jos potilas saa INCRELEX-valmistetta muuhun kuin hyväksytyyn käyttöaiheeseen tai suositeltua suurempina annoksina. IGF-1:n biologisia ominaisuuksia koskevan nykytietämyksen mukaan IGF-1 on osallisena kaikkien elinten ja kudosten maligniteeteissa. Lääkäreiden on siksi seurattava tarkasti mahdollisen maligniteetin oireita.

Hyvän- tai pahanlaatuisen neoplasian kehittyessä INCRELEX-hoito on lopetettava välittömästi ja hakeuduttava asianmukaisen erikoislääkärin hoitoon.

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 määrätty. 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 lääketta määrätessään kerrottava vanhemmille hypoglykemian merkeistä, oireista ja hoidosta sekä opetettava glukagoniruiskeiden antaminen.

Tätä lääkevalmistetta saavien diabetespotilaiden insuliinin 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 terapeuttisen 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 lääkärinhoitoon.

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 määrittämistä.

Apuaineet

INCRELEX sisältää 9 mg/ml bentsyylialkoholia säilöntäaineena.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Ennen mekasermiinihoidon aloittamista on suositeltavaa varmistaa negatiivinen raskaustestitulokselta kaikilta naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi. Lisäksi suositellaan, että kaikki naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, 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 raskaustestitulokset ja riittävän ehkäisymenetelmän käyttö edellytetään kaikilta premenopausaalisilta naisilta, jotka saavat INCRELEXiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jos INCRELEX aiheuttaa hypoglykeemisen tilan, sillä voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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

| Elinjärjestelmä | Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset | Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset |
|---|---|--|
| 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 kohta, hyperglykemia | |
| Psyykkiset 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 kudos | <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> : Melanosyyttinevus | Tuntemattomia: Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet |
| 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> Korvapatken asetus | |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kasvaimet

Markkinoille tulon jälkeen INCRELEX-hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla on ilmoitettu hyvän- että pahanlaatuisia kasvaimia. Tapauksissa on ollut kyse monista eri maligniteeteista, myös harvinaisista maligniteeteista, joita ei yleensä tavata lapsilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.3).

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, angioödemaa 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

Kuorsaus, 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 jälkiseuraamuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus voi johtaa hypoglykemiaan.

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.

Pitkäaikainen yliannostus voi aiheuttaa akromegalian tai gigantismin merkkejä ja oireita. Yliannostus voi johtaa suprafysiologisiin IGF-1-pitoisuuksiin sekä suurentaa hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten riskiä.

Akuutin tai kroonisen yliannostuksen tapahtuessa INCRELEX-valmisteen anto on lopetettava välittömästi. Jos INCRELEX-valmisteen anto aloitetaan uudelleen, suositeltua päivittäisannosta ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

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 |
|--|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Pituuskasvunopeus (cm/vuosi) | | | | | | | | | |
| 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 |
| Pituuskasvunopeuden SDS | | | | | | | | | |
| 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 |
| Pituuden SDS | | | | | | | | | |
| 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 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 haittavaikutuksen tutkimusten aikana. Tutkimuksissa ei ollut kuolemantapauksia. Yksikään potilas ei keskeyttänyt tutkimusta haittavaikutusten takia.

Hypoglykemia oli useimmiten ilmoitettu haittatapahtuma, 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 valmisteyhteenvedon.

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.

E erityiset 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 genotoksisuutta 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 haittoilla 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 (≥ 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 (≥ 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 yhteensopivuusuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 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 (klooributyyli/isopreenipolymeeri) ja tiivisteellä (värillinen muovi).

Yksi injektiopullo sisältää 4 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

INCRELEX toimitetaan moniannosliuksena.

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: 16. kesäkuuta 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Ranska

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että tuotteen tullessa myyntiin kaikilla lääkäreillä, joiden voidaan olettaa määrävän INCRELEXiä on käytettävissään “lääkärin tietopaketti”, joka sisältää seuraavat tiedot:

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

Lääkäreille tarkoitettujen INCRELEXiä koskevien tietojen tulee sisältää seuraavat perusasiat:

- Vaikean primaarisen IGF-1-puutoksen diagnoosin dokumentoiminen.
- Alhaisen verensokerin merkkien, oireiden ja hoidon, kuten glukagoni-injektion antamisen, selostaminen potilaan vanhemmille.
- Potilaan vanhemmille on kerrottava INCRELEXin hyödystä verrattuna hyvän- ja pahanlaatuisen neoplasian suurentuneeseen riskiin.
- INCRELEXin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on **aktiivinen tai epäilty neoplasia tai mikä tahansa sairaus tai aiempi sairaus, joka suurentaa hyvän- tai pahanlaatuisen neoplasian riskiä**, ja hoito on lopetettava kokonaan neoplasian merkkien ja oireiden ilmetessä.
- Potilaan sairaushistorian ja maligniteettien riskitekijöiden arviointi on dokumentoitava, jotta varmistetaan vasta-aiheiden sulkeminen pois.
- Potilaan vanhemmille on kerrottava, että potilasta pitää seurata uusien kasvainten kehittymisen sekä hyvän- tai pahanlaatuisiin kasvaimiin mahdollisesti liittyvien oireiden ja löydösten varalta ja että epäilyistä on ilmoitettava välittömästi asianmukaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle.
- Yliannoksen estämiseksi on noudatettava tarkkaan tuotetiedoissa annettuja ohjeita, ja mahdollisen yliannostuksen vaikutusten hallitsemiseksi hoito on lopetettava tai annosta pienennettävä.
- 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.
- 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 määritetty.
- Jos potilaalle epäillään olevan kehitymässä hyvän- tai pahanlaatuinen kasvain, potilaan tai hänen vanhempiansa on ilmoitettava siitä välittömästi asianmukaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle.
- 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 lääkäreiden 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 |
|---|---|
| Non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Varhaislapsuudessa aloitetun ja aikuisikään asti jatkettun mekasermiinihoidon pitkäaikaisen turvallisuuden arvioimiseksi myyntiluvan haltijan pitää toteuttaa non-interventionaalinen turvallisuustutkimus ja toimittaa sen tulokset (Global Increlex Patient Registry). | Ei oleellinen. Vuosittaiset tutkimusraportit toimitetaan vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä |

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

EXP:
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

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

INCRELEX

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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 primaariseksi IGF-1-puutokseksi.

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

Älä käytä INCRELEX-valmistetta

- jos sinulla on jokin kasvain tai kasvannainen, joko syöpäkasvain tai muu
- jos sinulla on aiemmin ollut syöpä
- jos sinulla on jokin sairaus, joka saattaa suurentaa syöpäriskiä
- jos olet allerginen mekasermiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- keskosille tai vastasyntyneille, koska se sisältää bentsyylialkoholia.

Varoitukset ja varotoimet

INCRELEX-hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla on tavallista suurempi kasvainten ja kasvannaisten (sekä syöpäkasvainten että muiden) riski. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee mitä tahansa uusia kasvannaisia, ihomuutoksia tai odottamattomia oireita, hakeutu välittömästi lääkäriin, sillä mekasermiini saattaa osaltaan vaikuttaa syövän kehittymiseen.

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 lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”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 pakarän 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).

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 yliannostus jatkuu kauan, tietyt kehon osat (esim. kädet, jalat, jotkut kasvojen osat) voivat suurentua tai koko kehossa voi tapahtua ylenmääräistä kasvua. Jos epäilet kauan jatkunutta yliannostusta, ota heti yhteyttä lääkäriin.

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 apteekkihenkilökunnan 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)

Syöpäkasvaimet ja muut kasvaimet

INCRELEXiä saaneilla potilailla on ilmoitettu tavallista enemmän sekä syöpäkasvaimia että muita kasvaimia. Kasvainten kehittymisen riski voi olla suurentunut, jos INCRELEXiä käytetään muihin kuin kohdassa 1 mainittuihin käyttöaiheisiin tai kohdassa 3 ilmoitettua suositusannosta suurempina annoksina.

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 räsitystä) 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 pidä 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, natriumasetaatti ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, ”INCRELEX sisältää bentsyylialkoholia ja natriumia”).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko

INCRELEX on väritön tai hieman kellertävä ja kirkas tai hieman opalisoiva injektioneste, 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 Ethé Virton
28100 Dreux
Ranska

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

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

România, България
Ipsen Pharma
România
Tel/Тел.: + 40 (021) 231 27 20

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67622233

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

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

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

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

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

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 6015540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Ireland
Tel: + 44(0)1753 627777

Polska

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

Portugal

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

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa pakkausselostetta päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

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.

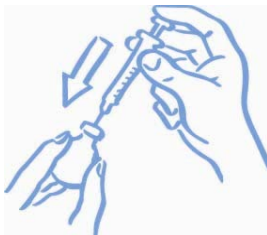
Annoksen valmistelu

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).



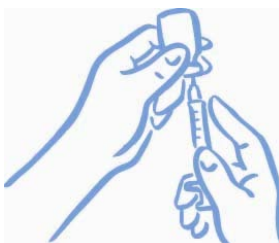
Kuva 1: Pyyhi tulppa sprillä

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 lääkärisi 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.