

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INCRELEX 10 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra 10 mg mekasermino*.

Kiekviename 4 ml flakone yra 40 mg mekasermino*.

*Mekaserminas yra rekombinuotos DNR kilmės į žmogaus insuliną panašus augimo faktorius 1 (IGF-1), išskiriamas iš *Escherichia coli*.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename ml yra 9 mg benzilo alkoholio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ilgalaikis vaikų ir paauglių nuo 2 iki 18 metų augimo sutrikimo gydymas esant patvirtintam ryškim pirminio į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 trūkumui (pirminiam IGF-1 trūkumui).

Ryškus pirminio į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 (IGF-1) trūkumas turi šiuos požymius:

- didelis standartinio nuokrypio balas $\leq -3,0$ ir
- bazinio IGF-1 lygmuo žemesnis nei 2,5 procentilės tam amžiui ir lyčiai bei
- AH pakankamumas.
- Antrinių IGF-1 trūkumo formų atmetimas, pvz., bloga mityba, hipopituitarizmas, hipotirodizmas arba ilgalaikis gydymas farmakologinėmis priešūždegiminių steroidų dozėmis.

Ryškus pirminio IGF trūkumas pasireiškia pacientams su AH receptoriaus (AHR) mutacija, post-AHR signalinio kelio ir IGF-1 geno defektais; jiems nėra AH trūkumo, todėl nereikia tikėtis, kad jų organizmas tinkamai reaguos į egzogeninį gydymą AH. Kai kuriais atvejais, kai manoma, kad reikia, gydytojas gali nuspręsti, jog diagnozei patvirtinti reikia atlikti IGF-1 generavimo testą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas mekaserminu turi būti skiriamas gydytojui, turinčiam patirtį diagnozuojant ir gydant pacientus su augimo sutrikimais.

Dozavimas

Kiekvienam pacientui turi būti skiriama individuali dozė. Rekomenduojama pradinė mekasermino dozė yra 0,04 mg/kg kūno svorio leidžiant po oda, du kartus per parą. Jei nepasireiškia žymios nepageidaujamos reakcijos praėjus bent vienai savaitei, dozė gali būti didinama palaipsniui po 0,04 mg/kg iki maksimalios 0,12 mg/kg dozės du kartus per parą. Dėl neoplazijos rizikos padidėjimo negalima viršyti 0,12 mg/kg dozės du kartus per parą (žr. 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jeigu pacientas netoleruoja rekomenduojamos dozės, galima gydyti mažesne doze. Gydomo sėkmė vertinama pagal ūgio didėjimo greitį. Mažiausia individuali su ženkliai augimo padidėjimu siejama dozė - 0,04 mg/kg dukart per parą (BID).

Vaikų populiacija

Mekasermino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra. Todėl šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Mekasermino farmakokinetikos duomenų vaikams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, šioje ypatingoje pacientų su ryškiu pirminiu IGF trūkumu populiacijoje yra nedaug. Rekomenduojama kiekvienam pacientui parinkti individualią dozę kaip aprašyta dozavimo skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Mekasermino farmakokinetikos duomenų vaikams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, šioje ypatingoje pacientų su ryškiu pirminiu IGF trūkumu populiacijoje yra nedaug. Rekomenduojama kiekvienam pacientui parinkti individualią dozę kaip aprašyta dozavimo skyriuje.

Vartojimo metodas

INCRELEX turi būti leidžiamas po oda tuojau prieš arba po valgio ar užkandžio. Jei hipoglikemija atsiranda vartojant rekomenduojamas dozes nepaisant pakankamo maisto suvartojamo, dozė turi būti sumažinta. Jei pacientas dėl kokių nors priežasčių negali valgyti, šio vaistinio preparato vartoti negalima. Mekasermino dozės negalima niekada didinti norint kompensuoti vieną ar daugiau praleistų dozių.

Reikia laikytis injekcijos vietos rotacijos – kiekviena injekcija turi būti daroma vis kitoje vietoje.

INCRELEX negalima vartoti į veną.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Tik išėmus iš šaldytuvo tirpalas turi būti skaidrus. Jei tirpalas drumstas ar jame yra dalelių, jo leisti negalima.

INCRELEX turi būti leidžiamas steriliais vienkartiniais švirkštais ir adatomis. Švirkštai turi būti pakankamo tūrio, kad paskirtą dozę atitinkamai tiksliai būtų galima pritraukti iš flakono.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

INCRELEX negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra aktyvi ar įtariama neoplazija ar bet kokia būklė ar buvusi liga, didinanti gerybinės ar piktybinės neoplazijos riziką.

Jei išsivysto neoplazija, gydymą reikia nutraukti.

Kadangi INCRELEX sudėtyje yra benzilo alkoholio, jo negalima vartoti anksčiau laiko gimusiems kūdikiams arba naujagimiams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gerybinės ir piktybinės neoplazmos

INCRELEX gydomiems vaikams ir paaugliams yra padidėjusi gerybinių ir piktybinių neoplazijų rizika, nes IGF-1 dalyvauja gerybinių ir piktybinių navikų atsiradimo ir progresavimo procese.

Poregistraciniu laikotarpiu buvo pranešimų tiek apie gerybines, tiek apie piktybines neoplazmas vaikams ir paaugliams, gydytiems INCRELEX. Šie atvejai susiję su įvairiais piktybiniais navikais ir tarp jų buvo retų piktybinių navikų, kurie paprastai vaikams nepasireiškia (žr. 4.8 skyrių). Padidėjusi neoplazijos rizika didesnė gali būti tiems pacientams, kurie INCRELEX vartoja ne pagal indikacijas ar didesnėmis nei rekomenduojamos dozėmis. Dabartinės žinios apie IGF-1 biologiją teigia, kad IGF-1 dalyvauja piktybinių navikų visuose organuose ir audiniuose susidaryme. Todėl gydytojai turi būti budrūs ir stebėti, ar nepasireiškia kokie nors galimai piktybinio naviko simptomai.

Jei išsivysto gerybinė ar piktybinė neoplazija, gydymą INCRELEX būtina nutraukti ir kreiptis medicininės pagalbos į atitinkamą specialistą.

Mekaserminas nėra gydymo AH pakaitalas.

Mekasermino negalima vartoti pacientų su uždaromis epifizėmis augimo skatinimui.

Mekaserminas turi būti leidžiamas tuojau prieš arba po valgio ar užkandžio, nes jis gali sukelti insulinui analogišką hipoglikemijos efektą. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas mažiems vaikams, vaikams, kuriems buvo hipoglikemija, bei nenuosekliai valgantiems vaikams. Pacientai turi vengti riziką sukeliančios veiklos maždaug 2–3 valandas po vaistinio preparato dozės, ypač gydymo mekaserminu pradžioje, kol bus nustatyta gerai toleruojama INCRELEX dozė. Jei asmuo su ryškia hipoglikemija yra be sąmonės ar dėl kitų priežasčių negali įprastai maitintis, gali prireikti gliukagono injekcijos. Asmenys, kuriems yra buvusi ryški hipoglikemija, turi turėti gliukagono. Paskyrus vaistinio preparato, gydytojai turi paaiškinti tėvams apie hipoglikemijos požymius, simptomus ir gydymą, įskaitant gliukagono injekcijas.

Diabetu sergantiems asmenims, vartojantiems šį vaistinį preparatą, gali reikėti mažinti insulino ir/arba kitų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų dozes.

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą mekaserminu rekomenduojama atlikti echokardiogramą. Taip pat reikia atlikti echokardiogramą pacientams, baigusiems gydymą. Pacientams, kurių echokardiograma neatitinka normos ar pastebima širdies ir kraujagyslių ligų simptomų, echokardiograma turi būti atliekama reguliariai.

Vartojant šį vaistinį preparatą, buvo pranešta apie limfinio audinio (pvz., tonzilių) hipertrofiją, siejamą su tokiomis komplikacijomis, kaip knarkimas, miego apnėja bei lėtinis sekretavimas iš vidurinės ausies. Pacientai turi būti periodiškai tikrinami, atsiradus klinikiniams simptomams šalinamos galimos komplikacijos arba pradėdamas tinkamas gydymas.

Buvo pranešta apie pacientų, gydomų mekaserminu, intrakranijinę hipertenziją (IH) su papiloedema, regos pokyčius, galvos skausmą, pykinimą ir / ar vėmimą, taip pat, kaip pranešta kuomet AH skiriamas terapinėmis dozėmis. Su intrakranijine hipertenzija siejami požymiai ir simptomai išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Gydymo pradžioje rekomenduojamas akių dugno patikrinimas, jis taip pat turi būti periodiškai atliekamas gydymo mekaserminu kurso metu bei atsiradus klinikinių simptomų.

Pacientams, kurių augimas greitas, gali išsivystyti šlaunikaulio galvos epifizeolizė (kuri gali išsivystyti į nevaskulinę nekrozę) ir progresuoti skoliozė. Šios būklės bei kiti simptomai ir požymiai, siejami su

gydymu AH, apskritai turi būti stebimi gydymo mekasermine metu. Turi būti atsižvelgta į pacientų beprasidedantį šlubavimą arba nusiskundimus klubų ar kelių skausmais.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką nustatyta, kad INCRELEX gydytiems pacientams pasireiškė padidinto jautrumo reakcijų, dilgėlinės, niežulio ir eritemos atvejų. Šie reiškiniai buvo sisteminiai ir (arba) lokalūs (injekcijos vietoje). Buvo registruota nedaug atvejų, kai vystėsi anafilaksija, dėl kurios pacientus reikėjo gydyti lignoninėje. Pacientai ir tėvai turi būti informuojami, kad tokios reakcijos galimos, ir jei atsiranda tokių sisteminių alerginių reakcijų, gydymą reikia nutraukti ir nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Galimybė tęsti gydymą turi būti apsvaistyta tuomet, jei praėjus metams pacientui nėra jokio poveikio.

Asmenims, kuriems pasireiškia alerginės reakcijos į suleistą IGF-1, kurių kraujyje po injekcijos yra nenumatyta didelė IGF-1 koncentracija arba kuriems nepasireiškia augimo reakcija be jokios nustatytos priežasties, gali pasireikšti antikūnių reakcija į suleistą IGF-1. Tai gali būti dėl anti-IGF-1 IgEs gamybos, atitinkamai palaikančių ar neutralizuojančių antikūnų. Tokiu atveju turi būti apgalvotos antikūnų tyrimo instrukcijos.

Pagalbinės medžiagos

INCRELEX yra 9 mg/ml benzilo alkoholio kaip konservanto.

Benzilo alkoholis kūdikiams ir vaikams iki 3 metų gali sukelti toksines ir anafilaktoidines reakcijas.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Gali prireikti mažinti insulino ir (arba) kitų gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų dozes (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija.

Prieš pradėdant gydymą mekasermine, visoms vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą ir įsitikinti, kad jis neigiamas. Be to, visoms vaisingoms moterims rekomenduojama gydymo metu taikyti patikimą kontracepciją.

Nėštumas

Duomenų apie mekasermine vartojimą nėščioms moterims nėra ar yra nedaug.

Duomenų, gautų iš bandymų su gyvūnais, nepakanka įvertinti toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina.

Žindymas

Gydymo INCRELEX metu žindyti nerekomenduojama, nes nėra pakankamai informacijos apie tai, ar mekasermine išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

Mekasermine teratologinio tyrimo su žiurkėmis, kurioms buvo skiriama ne didesnė kaip 16 mg/kg dozė (20 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui pagal kūno paviršiaus plotą), metu jokio poveikio vaisiui nenustatyta; poveikio vaisiui taip pat nenustatyta teratologinio tyrimo su

triušiais, kuriems buvo skiriama ne didesnė kaip 0,5 mg/kg dozė (2 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui pagal kūno paviršiaus plotą). Mekaserminas nepasižymi jokia poveikiu žiurkių vaisingumui, kai švirkščiamas į veną 0,25, 1, ir 4 mg per dieną dozėmis (iki 4 kartų didesnėmis už klinikinę ekspoziciją pagal AUC vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui).

Mekasermino poveikis vaisiui netirtas. Todėl medicininių duomenų, pagal kuriuos būtų galima nustatyti, ar yra reikšminga rizika vaisiui, nepakanka. Mekasermino tyrimų, kuriuose būtų dalyvavusios žindyvės, neatlikta. INCRELEX turi būti neskiriamas nėščioms moterims ar žindyvėms. INCRELEX vartojančioms moterims, kurioms neprasidėjusi menopauzė, nėštumo testas turi būti neigiamas, jos turi naudoti patikimą kontracepciją.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Esant hipoglikemijos epizodams, INCRELEX gali stipriai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Hipoglikemija yra labai dažna nepageidaujama reakcija.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas gauta bendrai iš 413 klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų, patiriančių sunkią pirminę į insuliną panašaus augimo faktoriaus (IGF) trūkumą. Duomenys taip pat sukaupti iš šaltinių vaistinių preparatą pradėjus tiekti rinkai.

Dažniausiai klinikinuose tyrimuose registruotos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (44 %), hipoglikemija (28 %), vėmimas (26 %), hipertrofija injekcijos vietoje (17 %), vidurinės ausies uždegimas (17 %).

4 (0,96 %) klinikinuose tyrimuose dalyvavusiems 7-9 metų amžiaus anksčiau negydytiems asmenims pasireiškė intrakranijinė hipertenzija / padidėjęs spaudimas kaukolės viduje.

Klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos kitos indikacijos ir iš viso dalyvavo maždaug 300 pacientų, metu 8 % pacientų pasireiškė lokalsios ir / ar sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos. Sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų taip pat užregistruota vaistinių preparatą pradėjus tiekti rinkai, tam tikrais atvejais šios reakcijos turėjo anafilaksijos požymių. Vaistinių preparatą pradėjus tiekti rinkai taip pat gauta pranešimų apie lokalias alergines reakcijas.

Kai kuriems pacientams gali išsivystyti antikūnai prieš mekaserminą. Augimo sulėtėjimo, kaip pasekmės į antikūnų susidarymą, nebuvo pastebėta.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pateikti nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių klinikinių tyrimų metu, atvejai.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Kiti nepageidaujamų reakcijų atvejai nustatyti INCRELEX pradėjus tiekti rinkai. Nėra galimybės patikimai nustatyti jų dažnio, kadangi pranešimai apie jas yra savanoriški, gaunami iš neapibrėžtos populiacijos (dažnis nežinomas).

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Klinikinių tyrimų metu nustatytos reakcijos atvejai	Reakcijos, nustatytos vaistinių preparatą pradėjus tiekti rinkai
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Dažnas</u> : užkrūčio liaukos hipertrofija	
Imuninės sistemos sutrikimai		<u>Dažnis nežinomas</u> : sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (anafilaksija, generalizuota dilgėlinė, angioneurozinė edema, dusulys), lokalsios alerginės reakcijos injekcijos vietoje (niežulys, dilgėlinė)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> : hipoglikemija <u>Dažnas</u> : hipoglikeminiai traukuliai, hiperglikemija	
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažnas</u> : depresija, nervingumas	
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> : galvos skausmas <u>Dažnas</u> : traukuliai, galvos svaigimas, tremoras <u>Nedažnas</u> : gerybinė hipertenzija kaukolės viduje	
Akių sutrikimai	<u>Dažnas</u> : papiloedema	
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> : vidurinės ausies uždegimas <u>Dažnas</u> : dalinis klausos netekimas, ausies skausmas, skystis vidurinėje ausyje	
Širdies sutrikimai	<u>Dažnas</u> : širdies užsesys, tachikardija <u>Nedažnas</u> : kardiomegalija, skilvelių hipertrofija mitralinio vožtuvo nepakankamumas, triburio vožtuvo nepakankamumas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažnas</u> : miego apnėjos sindromas, adenoidų hipertrofija, tonzilių hipertrofija, knarkimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> : vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmas <u>Dažnas</u> : pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> : odos hipertrofija, nenormali plaukų struktūra	<u>Dažnis nežinomas</u> : alopecija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> : sąnarių skausmas, galūnių skausmas <u>Dažnas</u> : skoliozė, raumenų skausmas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	<u>Dažnas</u> : melanocitinis apgamas	<u>Dažnis nežinomas</u> : gerybinės ir piktybinės neoplazmos
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Dažnas</u> : ginekomastija	

Bendri sutrikimai ir pažeidimai vaisto skyrimo vietoje	<u>Labai dažnas:</u> hipertrofija injekcijos vietoje, mėlynės injekcijos vietoje <u>Dažnas:</u> skausmas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, hematoma injekcijos vietoje, paraudimas injekcijos vietoje, sukietėjimas injekcijos vietoje, kraujavimas injekcijos vietoje, dirginimas injekcijos vietoje <u>Nedažnas:</u> išbėrimas injekcijos vietoje, patinimas, lipohipertrofija injekcijos vietoje	
Tyrimai	<u>Nedažnas:</u> padidėjęs kūno svoris	
Chirurginės ir terapinės procedūros	<u>Dažnas:</u> ausies vamzdelio įstatymas	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neoplazmos

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie INCRELEX vartojusiems vaikams ir paaugliams atsiradusias gerybines ir piktybines neoplazmas. Šie atvejai susiję su įvairiais piktybiniais navikais ir tarp jų buvo retų piktybinių navikų, kurie paprastai vaikams nepasireiškia (žr. 4.4 ir 4.3 skyrius).

Sisteminės / lokalias padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinis tyrimas

Kitos paskirties klinikiniuose tyrimuose (kuriuose dalyvavo maždaug 300 pacientų) 8 % pacientų buvo pranešta apie lokalias ir / ar sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas. Visi atvejai buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo, nė vienas nebuvo sunkus.

Pranešimai vaistinių preparatų pradėjus tiekti į rinką

Sisteminio padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant simptomus, tokius, kaip anafilaksija, išplitusi dilgėlinė, angioneurozinė edema ir dusulys. Anafilaksijos atvejus nurodantys simptomai, įskaitant dilgėlinę, angioneurozinę edemą ir dusulį. Kai kuriuos pacientus reikėjo gydyti ligoninėje. Vėl pradėjus vartoti vaistinių preparatų, visiems pacientams simptomai nepasikartojė. Taip pat gauta pranešimų apie alergines reakcijas injekcijos vietoje. Dažniausios iš jų buvo niežėjimas ir dilgėlinė.

Hipoglikemija

Iš 115 (28 %) vieną ar daugiau hipoglikemijos epizodų patyrusių tiriamųjų 6 pacientams vieną ar kelis kartus išsivystė hipoglikeminiai traukuliai. Simptominės hipoglikemijos dažniausiai pavykdavo išvengti, jeigu prieš pat INCRELEX injekciją ar tuoj po jos pacientai pavalgydavo ar užkąsdavo.

Hipertrofija injekcijos vietoje

Klinikinių tyrimų metu ši reakcija išsivystė 71 (17 %) tiriamajam ir dažniausiai buvo susijusi su netinkamai keičiama injekcijos vieta. Kai injekcijų vietos būdavo paskirstomos tinkamai, hipertrofija praeidavo.

Migdolinių liaukų hipertrofija

Tai pastebėta 38 (9 %) tiriamųjų, dažniausiai per pirmuosius 1–2 gydymo metus, per kitus metus migdolinių liaukų augimas buvo lėtesnis.

Knarkimas

Ši reakcija dažniausiai pasireiškėdavo per pirmuosius gydymo metus, ji išsivystė 30 tiriamųjų (7 %).

Intrakranijinė hipertenzija / padidėjęs spaudimas kaukolės viduje

Ši reakcija išsivystė 4 (0,96 %) tiriamiesiems. Dviem pacientams sutrikimas praėjo nutraukus gydymą INCRELEX ir gydymas nebuvo atnaujintas. Dviems asmenims šis reiškinys nepasikartojė vėl pradėjus vartoti sumažintą INCRELEX dozę. Visi 4 pacientai nuo šio reiškinio pasveiko be pasekmių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#)*.

4.9 Perdozavimas

Didelis vienkartinis perdozavimas gali sukelti hipoglikemiją. Mekasermino didelio vienkartinio perdozavimo gydymas turi būti nukreiptas palengvinti hipoglikeminius poveikius. Reikia per burną suvartoti gliukozės arba maisto. Jei perdozavimas sukelia sąmonės praradimą, gali prireikti intraveninės gliukozės ar parenterinio gliukagono, kad išnyktų hipoglikeminiai efektai.

Ilgalaikis perdozavimas gali sukelti akromegalijos arba gigantizmo požymius ir simptomus. Dėl perdozavimo IGF-1 koncentracija gali padidėti iki didesnių nei fiziologinės koncentracijų ir gali padidinti gerybinių ir piktybinių navikų riziką.

Ūmaus arba lėtinio perdozavimo atveju reikia nedelsiant nutraukti INCRELEX vartojimą. Jei Increlex vartojimas atnaujinamas, dozė negali viršyti rekomenduojamos paros dozės (žr. 4.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: hipofizio ir pagumburio hormonai bei jų analogai, somatropinas ir somatropino agonistai ATC kodas: H01AC03

Mekaserminas yra žmogaus į insuliną panašus augimo faktorius-1 (rhIGF-1), gaminamas naudojant rekombinuotos DNR technologiją. IGF-1 susideda iš 70 amino rūgščių vienoje grandinėje su trimis intramolekuliniiais disulfido tiltais ir yra 7649 daltonų molekulinio svorio. Veikliosios medžiagos amino rūgščių seka yra identiška žmogaus endogeninio IGF-1 sekai. rhIGF-1 baltymas yra sintetinamas bakterijose (*E. coli*), kurios buvo modifikuotos pridėjus žmogaus IGF-1 geną.

Veikimo mechanizmas

Į insuliną panašus augimo faktorius-1 (IGF-1) yra pagrindinis hormoninis kūno augimo mediatorius. Normaliomis sąlygomis augimo hormonas (AH) prisijungia prie savo receptoriaus kepenyse ir kituose audiniuose bei skatina IGF-1 sintezę/sekreciją. Audiniuose taikiniuose 1 tipo IGF-1 receptorių, kuris yra homologinis insulino receptoriui, yra aktyvuojamas IGF-1 ir sukelia signalų tarp ląstelių perdavimą, stimuliuojantį įvairius procesus, sukeliančius kūno augimą. Metabolinė IGF-1 veikla yra iš dalies nukreipta skatinti gliukozės, riebiųjų rūgščių ir amino rūgščių įsisavinimą ir tokiu būdu metabolizmas palaiko audinių augimą.

Farmakodinaminis poveikis

Yra nustatyti šie endogeninio žmogaus augimo faktoriaus IGF-1 atliekami veiksmai:

Audinių augimas

Skeleto augimas vyksta augančio kaulo galuose esančiose epifizinėse plokštelėse. AH ir IGF-1 tiesiogiai skatina epifizinių plokštelių ląstelių augimą ir metabolizmą.

Organų augimas: IGF-1 stokojančių žiurkių gydymas su rhIGF-1 sukelia viso kūno ir organų augimą.

Ląstelių augimas: IGF-1 receptorių turi dauguma ląstelių ir audinių rūšių. IGF-1 pasižymi mitogeniniu veikimu ir tai sukelia ląstelių skaičiaus kūne padidėjimą.

Angliavandenių metabolizmas

IGF-1 sumažina kepenų gliukozės gamybą, skatina periferinį gliukozės sunaudojimą ir gali sumažinti gliukozės kiekį kraujyje bei sukelti hipoglikemiją.

IGF-1 turi slopinamąjį poveikį insulino sekrecijai.

Kaulų / mineralų metabolizmas

Cirkuliuojantis IGF-1 atlieka svarbų vaidmenį įgyjant ir išlaikant kaulų masę. IGF-1 padidina kaulų tankį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su INCRELEX preparatu buvo atlikti penki klinikiniai tyrimai (4 atviri ir 1 dvigubo aklojo metodo, kontroliuojamas su placebo). 92 pediatriniais asmenimis su smarkiu pirminiu IGF trūkumu buvo paskirtos poodinės mekasermino dozės, paprastai nuo 60 iki 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, du kartus per parą. Pacientai buvo įtraukti į tyrimus dėl ypač mažo ūgio, lėto augimo, mažų IGF-1 serumo koncentracijų ir normalios AH sekrecijos. Pradedant tyrimą aštuoniasdešimt trys (83) iš 92 pacientų buvo anksčiau negydyti INCRELEX ir ne trumpesnę kaip vienerių metų gydymą INCRELEX užbaigė 81 pacientas. 81 paciento, įvertinto pagrindinėje ir antrinėje veiksmingumo analizėje iš jungtinių tyrimų, pradinės charakteristikos buvo (vidurkis \pm SD): chronologinis amžius (metai): $6,8 \pm 3,8$; amžiaus intervalas (metais): nuo 1,7 iki 17,5; ūgis (cm): $84,1 \pm 15,8$; ūgio standartinio nuokrypio balas (SNB): $-6,9 \pm 1,8$; ūgio kitimo greitis (cm/m): $2,6 \pm 1,7$; ūgio kitimo greičio SNB: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1 SNB: $-4,2 \pm 2,0$; ir kaulų amžius (metais): $3,8 \pm 2,8$. 72 (89 %) iš jų turėjo Laron sindromui būdingą fenotipą; 7 (9 %) turėjo AH geno deleciją, 1 (1 %) turėjo AH neutralizuojančių antikūnų ir 1 (1 %) turėjo izoliuotą genetinį AH trūkumą. Keturiasdešimt šeši (57 %) buvo vyrai; 66 (81 %) buvo baltaodžiai. Septyniasdešimt keturi asmenys (91 %) gydymo pradžioje buvo dar nesulaukę lytinio brendimo.

Metiniai ūgio kitimo greičio, ūgio kitimo greičio SNB ir ūgio SNB rezultatai pacientams iki 8 metų pateikti 2 lentelėje. Ūgio kitimo greičio duomenys prieš gydymo pradžią buvo žinomi 75 asmenų atveju. Ūgio kitimo greitis per pateiktus gydymo metus buvo lyginamas su šalia pateikiamais tų pačių asmenų, gydytų metus, ūgio kitimo greičio prieš gydymą t-testais. Augimo greičiai nuo 2 iki 8 metų išliko statistiškai didesni, nei pradinio įvertinimo metu. 21 anksčiau negydytam asmeniui, kurių ūgis buvo artimas suaugusiųjų ūgiui, skirtumo tarp pastebėto ūgio padidėjimo, palyginti su lauktu, esant Laron sindromui vidurkis (\pm SD) buvo maždaug 13 cm (\pm 8 cm) po vidutiniškai 11 metų gydymo.

2 lentelė: Metiniai ūgio duomenys pagal gydymo INCRELEX metų skaičių

	Pre-Tx	1 metai	2 metai	3 metai	4 metai	5 metai	6 metai	7 metai	8 metai
Ūgio kitimo greitis (cm/m)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	49
Vidurkis (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)
Pokyčio nuo pre-Tx vidurkis (SD)		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,4)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
Pokyčio nuo pre-Tx P vertė		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
Ūgio kitimo greičio SNB									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Vidurkis (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)
Pokyčio nuo pre-Tx vidurkis (SD)		+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)
Pokyčio nuo pre-Tx P vertė		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0001	0,0003
Ūgio SNB									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Vidurkis (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)
Pokyčio nuo pre-Tx vidurkis (SD)		+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)
Pokyčio nuo pre-Tx P vertė		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = prieš gydymą; SD = standartinis nuokrypis; SNB = standartinio nuokrypio balas

[1] P vertės palyginimui su pre-Tx vertėmis buvo apskaičiuotos panaudojant šalia pateikiamus t-testus.

Asmenims, kurių kaulų amžiaus duomenys žinomi mažiausiai 6 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, kaulų amžiaus padidėjimo vidurkis buvo panašus į chronologinio amžiaus padidėjimo vidurkį. Šiems asmenims nepastebėta jokio kliniškai reikšmingas kaulų amžiaus padidėjimopalyginti su atitinkamu chronologiniu amžiumi.

Veiksmingumas priklauso nuo dozės. Didžiausias augimo atsakas buvo pastebėtas 120 µg/kg dozė du kartus per parą (BID) leidžiant po oda (SC).

Iš visų asmenų, kuriems buvo įvertintas saugumas (n=92), 83 % pranešė apie mažiausiai vieną nepageidaujamą reiškinį, įvykusį tyrimų metu. Tyrimų metu mirties atvejų užfiksuota nebuvo. Nei vienas asmuo nenutraukė dalyvavimo tyrime dėl nepageidaujamų reiškinų.

Nepageidaujamas reiškinys, apie kurį pranešta dažniausiai, buvo hipoglikemija, todėl reikia skirti tinkamą dėmesį mitybai ryšium su dozavimu.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Absolūtus poodinis mekasermino biologinis prieinamumas asmenims, kuriems yra didelis pirminio IGF trūkumas, nėra nustatytas. Buvo pranešta, kad mekasermino biologinis prieinamumas po poodinio vartojimo sveikiems asmenims buvo maždaug 100 %.

Pasiskirstymas

Kraujyje IGF-1 yra prisijungęs prie šešių IGF jungiančių baltymų (ang. *IGF binding proteins*, IGFBPs), su ~80% susijungęs kaip kompleksas su IGFBP-3 ir rūgštims neatspariu subvienetu IGFBP-3 yra sumažėjęs asmenims su smarkiu pirminiu IGF trūkumu, kuris šiems asmenims sukelia padidėjusį IGF-1 klirensą, lyginant su sveikais asmenimis. Visas IGF-1 pasiskirstymo tūris (vidurkis ± SD) po INCRELEX poodinių injekcijų 12 asmenų, kuriems yra su didelis pirminis IGF trūkumas, yra laikomas lygiu 0,257 (± 0,073) l/kg, kai mekasermino dozė yra 0,045 mg/kg, ir laikoma, kad šis kiekis didėja, kai didėja mekasermino dozė. Yra nedaug informacijos apie nesusijungusio IGF-1 koncentraciją po INCRELEX injekcijų.

Biotransformacija

Įrodyta, kad tiek kepenys, tiek inkstais metabolizuoja IGF-1.

Eliminacija

Apskaičiuota, kad vidutinė viso IGF-1 riba $t_{1/2}$ po vieno poodinio pavartojimo 0,12 mg/kg trijų pediatriinių pacientų, kuriems yra pirminis IGF trūkumas, atveju yra 5,8 valandos. Viso IGF-1 klirensas yra atvirkščiai proporcingas IGFBP-3 lygiui serume; apskaičiuota, kad viso IGF-1 sisteminis klirensas (CL/F) yra 0,04 l/val/kg vartojant 3 mg/l IGFBP-3 12 asmenų.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Farmakokinetinės INCRELEX savybės netirtos vyresniems nei 65 metų asmenims.

Vaikai

Farmakokinetinės INCRELEX savybės netirtos jaunesniems nei 12 metų asmenims.

Lytis

Paaugliams, kuriems yra pirminis IGF trūkumas, bei sveikiems suaugusiems nėra akivaizdžių INCRELEX farmakokinetikos savybių skirtumų vyrams ir moterims.

Rasė

Nėra informacijos.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimų su vaikais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Neatlikti jokie tyrimai, siekiant nustatyti kepenų funkcijos sutrikimo įtaką mekasermino farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ar genotoksiškumo, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Klinikai gali turėti reikšmės toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikinių tyrimų metu, bet atsiradusios gyvūnams, kurių organizme ekspozicija buvo panaši į tokią, kuri būna žmogaus organizme:

Toksinis poveikis reprodukcijai

Buvo tirtas toksinis poveikis žiurkių ir triušių reprodukcijai po intraveninio, bet ne po poodinio vaistinio preparato vartojimo (įprasto klinikinio vartojimo metodo). Šie tyrimai nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio vaisingumui ar vaikingumui, tačiau dėl skirtingo vartojimo metodo šių duomenų reikšmė abejotina. Mekasermino prasiskverbimas per placentą netirtas.

Kancerogeninis potencialas

Mekasermino buvo leidžiama į poodį Sprague-Dawley žiurkėms 0, 0,25, 1, 4 ir 10 mg/kg per parą dozėmis 2 metus. Buvo pastebėta padažnėjusi antinksčių šerdinės dalies hiperplazija ir feochromocitoma žiurkių patinams, esant 1 mg/kg per parą ir didesnėms dozėms (≥ 1 kartą klinikinė ekspozicija su didžiausia žmogui rekomenduojama doze (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD), paremta AUC) ir žiurkių patelėms – esant bet kokio dydžio dozei ($\geq 0,3$ karto klinikinė ekspozicija su MRHD, paremta AUC).

Pastebėta padažnėjusi odos keratoakantoma žiurkių patinams, esant 4 ir 10 mg/kg per parą dozėms (≥ 4 kartus ekspozicija su MRHD, paremta AUC). Pastebėta padažnėjusi krūties karcinoma tiek žiurkių patinams, tiek žiurkių patelėms, gavusioms 10 mg/kg per parą dozes (7 kartus ekspozicija su MRHD, paremta AUC). Tiriant karcinogenezę, buvo nustatytas antras pagal dažnumą mirčių skaičius po IGF-1 sukeltos hipoglikemijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Benzilo alkoholis
Natrio chloridas
Polisorbatas 20
Acto rūgštis, ledinė
Natrio acetatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

Atidarius

Atidaryto preparato cheminis ir fizinis stabilumas buvo įrodytas 30 dienų esant 2 - 8°C temperatūrai. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarytas vaistinis preparatas gali būti laikomas ilgiausiai 30 dienų esant 2 - 8°C temperatūrai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml flakonas (I tipo stiklas), užkimštas kamščiu (chloro-butilo / isopreno polimeras) ir uždengtas dangteliu (spalvotas plastikas).

Kiekviename flakone yra 4 ml tirpalo.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

INCRELEX tiekiamas kaip daugiadozis tirpalas.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/402/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugpjūčio 3 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. birželio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios(-ių) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas ir adresas

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveicarija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Prancūzija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo "Preparato charakteristikų santraukos" 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad INCRELEX pasiekus rinką visi gydytojai, kurie jį skirs, gautų „gydytojo informacijos paketą“, kuriame būtų:

- Informacija apie gaminį
- Informacija gydytojui apie INCRELEX (informacinė kortelė, dozavimo vadovas bei dozės skaičiavimo priemonė)
- Paciento informacijos paketas

Gydytojui skirta informacija apie INCRELEX turi pasižymėti šiais svarbiausiais elementais:

- Dokumentuoti sunkaus pirminio IGF-1 trūkumo diagnozę.
- Informuoti tėvus apie hipoglikemijos požymius, simptomus ir gydymą, įskaitant gliukagono injekciją.
- Pasiūti su tėvais dėl INCRELEX naudos, lyginant su padidėjusia gerybinių ir piktybinių neoplazijų rizika.
- INCRELEX negalima vartoti esant aktyviai ar įtariamai neoplazijai ar bet kokiai būklei ar buvus ligai, didinančiai gerybinės ar piktybinės neoplazijos riziką, o pasirodžius neoplazijos požymiams gydymas turi būtina būti nutrauktas.
- Dokumentuoti paciento piktybinių navikų istorijos ir rizikos veiksnių vertinimą, siekiant atmesti kontraindikacijas.
- Informuoti tėvus, kad jie turi stebėti, ar neatsiranda naujų išaugų ar požymių arba simptomų, galimai susijusių su gerybine arba piktybine neoplazma, ir, esant įtarimui, nedelsiant pranešti atitinkamam sveikatos priežiūros specialistui.
- Siekiant išvengti perdozavimo reikia griežtai laikytis patvirtintos informacijos ir suvaldyti bet kokį perdozavimo poveikį nutraukiant gydymą arba sumažinant dozę.
- Informuoti, kad pacientams periodiškai ar pasirodžius klinikiškiems simptomams turi būti atliekami ausų, nosies ir gerklės tyrimai, siekiant išvengti galimų komplikacijų ir pradėti tinkamą gydymą.
- Informuoti, kad prieš pradėdant gydymą ir periodiškai gydymo metu ar pasirodžius klinikiškiems simptomams turi būti atliekamas įprastas akių dugno tyrimas,
- Informuoti, kad INCRELEX negali būti vartojamas esant aktyviai ar įtariamai neoplazijai, o pasirodžius neoplazijos požymiams gydymas turi būti nutrauktas.
- Informuoti, kad sparčiai augantiems pacientams gali išsivystyti šlaunikaulio galvos epifizeliozė ir progresuoti skoliozė. Gydymo INCRELEX metu šie požymiai turi būti stebimi.
- Informuoti tėvus ir pacientus, kad galimos sisteminės alerginės reakcijos ir kad joms pasirodžius gydymas turi būti nutrauktas bei turi būti suteikta skubi medicininė pagalba.
- Imunogeniškumo meginių informacija.

Pacientui skirtoje informacijoje apie INCRELEX turi būti pranešama, kad:

- INCRELEX turi būti vartojamas prieš valgį ar po jo, nes jis pasižymi panašiais hipoglikemijos efektais kaip insulinas.
- Hipoglikemijos požymiai ir simptomai. Instrukcijos hipoglikemijos gydymui. Tėvai ir globėjai visuomet turi užtikrinti, kad vaikas turėtų cukraus šaltinį. Gliukagono naudojimo instrukcija atsiradus stipriai hipoglikemijai.
- INCRELEX negalima skirti, jei dėl kokių nors priežasčių pacientas negali valgyti. INCRELEX dozė neturi būti padvigubinta siekiant kompensuoti vieną ar daugiau praleistų dozių.
- Po vaisto vartojimo 2-3 valandas reikia vengti pavojingų užsiėmimų (pvz., intensyvios fizinės veiklos), ypač gydymo INCRELEX pradžioje, kol nenustatyta gerai toleruojama INCRELEX dozė.
- Pacientai ar jų tėvai turi nedelsiant pranešti atitinkamam sveikatos priežiūros specialistui, jei jiems kyla įtarimas, kad pacientui vystosi gerybinė ar piktybinė neoplazma.

- Instrukcijos injekcijos vietos keitimui ir rotacijai kiekvienai injekcijai, siekiant išvengti lipohipertrofijos atsiradimo.
- Instrukcijos pranešti apie suintensyvėjusį knarkimą, kuris gali rodyti tonzilių ir/arba limfmazgių augimą pradėjus gydymą INCRELEX.
- Reikia pranešti gydytojui apie stiprius galvos skausmus, neryškų regėjimą ir pykinimą bei vėmimą.
- Reikia pranešti gydytojui apie pasireiškiantį šlubavimą, klubų ar kelių skausmą tam, kad būtų galima jį iširti.

Be to, bus dozavimo vadovas ir dozės skaičiavimo priemonė, skirtos naudoti gydytojui ir pacientui ir įtraukti informaciją apie dozės poveikį, siekiant sumažinti gydymo klaidų ir hipoglikemijos pavojų.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registravus išimtinėmis sąlygomis ir remiantis Reglmento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas: tam, kad būtų galima įvertinti mekasermino ilgalaikio vartojimo saugumą, pradedant gydymą ankstyvoje vaikystėje ir tęsiant suaugus, registruotojas turi atlikti neintervencinį saugumo tyrimą (bendras Increlex pacientų registras) ir pateikti jo rezultatus.	Netaikoma, metinės tyrimo ataskaitos bus pateiktos su metiniu pakartotiniu įvertinimu

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INCRELEX 10 mg/ml injekcinis tirpalas
mekaserminas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename ml yra 10 mg mekasermino.
Kiekviename flakone yra 40 mg mekasermino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: benzilo alkoholis, natrio chloridas, polisorbatai 20, ledinė acto rūgštis, natrio acetatas ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos ieškokite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Vienas daugkartinio naudojimo 4 ml flakonas.
40 mg/ 4 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Po pirmo atidarymo galima vartoti 30 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/402/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

INCRELEX

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

INCRELEX 10 mg/ml injekcija
mekaserminas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/ 4 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

INCRELEX 10 mg/ml injekcinis tirpalas

Mekaserminas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums / Jūsų vaikui todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra INCRELEX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant INCRELEX
3. Kaip vartoti INCRELEX
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti INCRELEX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra INCRELEX ir kam jis vartojamas

- INCRELEX yra skystis, kurio sudėtyje yra mekasermino, dirbtinio į insuliną panašaus augimo faktoriaus–1 (IGF-1), kuris yra panašus į Jūsų kūno gaminamą IGF-1.
- Jis yra vartojamas gydyti vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų amžiaus, kurie pagal savo amžių yra labai žemi, nes jų organizmas nepakankamai gamina IGF-1. Tokia būklė yra vadinama pirminiu IGF-1 trūkumu.

2. Kas žinotina prieš vartojant INCRELEX

INCRELEX vartoti negalima

- jei Jums šiuo metu yra bet koks vėžinis ar nevėžinis navikas ar išauga;
- jei anksčiau yra buvęs vėžys;
- jeigu Jums yra būklės, kurios gali padidinti vėžio riziką;
- jeigu yra alergija mekaserminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- anksčiau laiko gimusiems kūdikiams arba naujagimiams, nes sudėtyje yra benzilo alkoholio.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydomiems INCRELEX vaikams ir paaugliams yra padidėjusi navikų ir išaugų (tiek vėžinių, tiek ne vėžinių) rizika. Jei gydymo metu ar pabaigus gydymą atsiranda bet kokia nauja išauga, odos pažeidimas ar bet koks netikėtas simptomas, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją, kadangi mekaserminas gali vaidinti rolę vėžio išsivystyme.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti INCRELEX:

- jeigu yra iškrypęs Jūsų stuburas (yra skoliozė). Jūs turite būti stebimi, ar skoliozė neprogresuoja;
- jei Jūs šlubuojate arba Jums skauda klubą ar kelį;

- jei yra padidėję Jūsų migdolinės liaukos (yra migdolinių liaukų hipertrofija). Jūs turite būti periodiškai tikrinami;
- jei Jums yra spaudimo padidėjimo smegenyse simptomų (intrakranijinė hipertenzija), pasireiškiančių regos pakitimais, galvos skausmu ir / arba vėmimu, kreipkitės į gydytoją patarimo;
- jei Jums pasireiškia neišplitusi reakcija injekcijos vietoje arba išplitusi alerginė reakcija į INCRELEX. Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei Jus išbėrė ar atsirado dilgėlinė. Nedelsiant kreipkitės į gydytojus, jei Jums vystosi išplitusi alerginė reakcija (dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas, nuolapsis ar kolapsas ir prasta bendra savijauta);
- jeigu yra pasibaigęs Jūsų augimas (kaulų augimo plokštelės yra užsidarę). Tokiu atveju INCRELEX nepadės Jums augti ir turi būti nevartojamas.

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams

Šio vaisto vartojimas netirtas jaunesniems nei 2 metų vaikams ir todėl jiems nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir INCRELEX

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač pasakykite gydytojui, jeigu Jūs vartojate insulino arba kitų vaistų nuo diabeto. Gali reikėti priderinti šių vaistų dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prieš pradėdant gydymą mekaserminu, visoms vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą ir įsitikinti, kad jis neigiamas. Be to, rekomenduojama, kad gydymo metu visos vaisingos moterys taikytų patikimą kontracepciją.

Jei pacientė pastoja, gydymas mekaserminu turi būti nutrauktas.

Mekasermino negalima vartoti žindančiai motinai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mekaserminas gali sukelti hipoglikemiją (labai dažnas šalutinis poveikis, žr. 4 skyrių), kuri gali pabloginti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, kadangi gali būti sumažėjęs Jūsų gebėjimas susikaupti ir reaguoti.

Jūs turite vengti riziką sukeliančios veiklos (pvz., vairavimo ir pan.) maždaug 2-3 valandas po vaisto dozės, ypač gydymo INCRELEX pradžioje, kol bus nustatyta INCRELEX dozė, nesukelianti šalutinio poveikio, kurie galėtų minėtą veiklą padaryti rizikinga.

INCRELEX sudėtyje yra benzilo alkoholio ir natrio

INCRELEX sudėtyje yra benzilo alkoholio kaip konservanto, kuris kūdikiams ir jaunesniems kaip 3 metų vaikams gali sukelti toksiinių ir alerginių reakcijų.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti INCRELEX

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip Jums nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė dozė yra nuo 0,04 iki 0,12 mg/kg kūno svorio, vartojama du kartus per parą. Žiūrėkite „Vartojimo instrukcijas“ šio lapelio pabaigoje.

Leiskite INCRELEX injekcijas į poodį tuojau prieš valgį arba po jo ar užkandžio, nes šis vaistas gali sukelti į insulino poveikį panašų hipoglikeminį poveikį ir dėl to gali sumažėti cukraus kiekis kraujyje (žr. 4 skyrių „Hipoglikemija“). Neleiskite INCRELEX dozės, jei Jūs dėl kokių nors priežasčių negalite pavalgyti. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Kita dozė turi būti vartojama kaip įprasta, su maistu ar užkandžiu.

Leiskite INCRELEX injekcijas į viršutinės rankos dalies, šlaunies, pilvo srities ar sėdmenų poodį. Niekada neleiskite injekcijos į veną ar raumenis. Kiekvieną injekciją leiskite vis į kitą vietą.

Naudokite tik skaidrų ir bespalvį INCRELEX.

Gydymas mekaserminu yra ilgalaikis. Detalesnės informacijos teiraukitės gydytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę INCRELEX dozę?

Mekaserminas, kaip insulinas, gali sumažinti cukraus kiekį kraujyje (žr. 4 skyrių „Hipoglikemija“).

Jei INCRELEX suleista daugiau nei rekomenduojama, nedelsiant praneškite savo gydytojui.

Ūmus perdozavimas gali sukelti hipoglikemiją (sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje).

Mekasermino ūmaus perdozavimo gydymas turi būti nukreiptas hipoglikemijos šalinimui. Turi būti vartojamas maistas ir skysčiai, kuriuose yra cukraus. Jei pacientas nėra pakankamai budrus ir sąmoningas, kad išgertų pakankamai skysčių, kuriuose yra cukraus, į gali prireikti į raumenis suleisti gliukagono, kad būtų pašalintas žemas cukraus kiekis kraujyje. Jūsų gydytojas arba slaugytoja Jus apmokys, kaip suleisti gliukagono injekciją.

Pamiršus pavartoti INCRELEX

Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

Praleidus dozę, negalima vartoti didesnės kitos dozės, kad kompensuoti praleistąją. Kita dozė turi būti vartojama kaip įprasta, su maistu ar užkandžiu.

Nustojus vartoti INCRELEX

Nutraukus ar per anksti baigus gydymą mekaserminu, gali sumažinti augimo gydymo sėkmingumą. Prieš nutraukiant vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas nepageidaujamas poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dažniausiai vartojant mekasermino pasireiškiantis šalutinis poveikis yra: mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija), vėmimas, reakcija injekcijos vietoje, galvos skausmas ir vidurinės ausies infekcijos. Vartojant INCRELEX taip pat gauta pranešimų apie sunkias alergines reakcijas. Jei Jums pasireiškia kuris nors iš šių reiškinų, prašom vadovautis patarimais apie kiekvieną sutrikimą, pateiktais tolesniame skyriuje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Vėžiniai ir ne vėžiniai navikai

Buvo gauta pranešimų apie tiek vėžinių, tiek ne vėžinių navikų padažnėjimą INCRELEX gydomiems pacientams. Tokių navikų rizika gali būti didesnė, jei INCRELEX vartojamas esant kitokiai būklei, nei aprašyta 1 skyriuje arba vartojant didesnę negu 3 skyriuje rekomenduojama dozė.

Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija)

Po mekasermino vartojimo buvo gauta pranešimų apie išplitusią dilgėlinę, kvėpavimo pasunkėjimą, galvos svaigimą, veido ir (arba) gerklės pabrinkimą. Jei Jums pasireiškia sunki alerginė reakcija, nedelsdami nutraukite INCRELEX vartojimą ir skubiai kreipkitės medicininės pagalbos. Be to, gauta pranešimų apie alergines reakcijas (niežėjimą, dilgėlinę) injekcijos vietoje.

Plaukų slinkimas (alopecija)

Taip pat buvo pranešta apie plaukų slinkimą po mekasermino vartojimo.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau negu 1 iš 10 žmonių)

Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)

Mekaserminas gali mažinti cukraus kiekį kraujyje. Mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai yra galvos svaigimas, nuovargis, nerimavimas, alkis, dirglumas, prasta dėmesio koncentracija, prakaitavimas, pykinimas ir greitas arba neritmingas širdies plakimas.

Sunki hipoglikemija gali sukelti sąmonės netekimą, priepuolius / traukulius ar mirtį. Jei prasideda priepuoliai / traukuliai, nedelsdami nutraukite INCRELEX vartojimą ir skubiai kreipkitės medicininės pagalbos.

Jei vartojate INCRELEX, 2–3 valandas po INCRELEX injekcijos, ypač gydymo INCRELEX pradžioje, turite vengti su didesne rizika susijusios veiklos (pavyzdžiui, energingos fizinės veiklos).

Prieš pradėdant gydymą INCRELEX gydytojas ar slaugytoja Jums paaiškins, kaip elgtis hipoglikemijos atveju. Visada su savimi turėkite cukraus šaltinį, pavyzdžiui, apelsinų sulčių, gliukozės gelio, saldainių ar pieno, tam atvejui, jei atsirastų hipoglikemijos simptomų. Jei ištiko sunki hipoglikemija, jei nereaguojate ir negalite išgerti skysčių, kuriuose yra cukraus, Jums reikia sušvirkšti gliukagono injekciją. Kaip sušvirkšti injekciją, apmokys gydytojas ir slaugytoja. Sušvirkštus gliukagono cukraus kiekis kraujyje padidėja. Svarbu, kad būtų subalansuota Jūsų mityba, kad kartu su maisto produktais, kuriuose yra cukraus, vartotumėte baltymų ir riebalų, pavyzdžiui, mėsos ir sūrio.

Injekcijos vietos hipertrofija (audinių injekcijos vietoje padidėjimas) ir kraujosruvos

Šios reakcijos galima išvengti kiekvieną kartą injekciją atliekant į kitą vietą (keičiant injekcijos vietą).

Virškinimo sistema

Gydant mekaserminu pasireiškė vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmas.

Infekcijos

Mekaserminu gydomiems vaikams buvo pastebėta vidurinės ausies infekcijų.

Skeleto ir raumenų sistema

Gydymo mekaserminu metu pasireiškė sąnarių ir galūnių skausmai.

Nervų sistema

Gydymo mekaserminu metu pasireiškė galvos skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau negu 1 žmogui iš 10)

Traukuliai

Gydant mekaserminu pastebėta traukulių (priepuolių).

Gydymo mekaserminu metu taip pat buvo pranešta apie galvos svaigimą ir drebulį.

Širdies sutrikimai

Gydymo mekaserminu metu buvo pranešta apie greitą širdies plakimą ir nenormalų garsą plakant širdžiai.

Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)

Gydant mekaserminu taip pat pastebėta cukraus kiekio kraujyje padidėjimo atvejų.

Padidėjusios migdolinės liaukos / adenoidai

Vartojant mekasermino gali padidėti migdolinės liaukos / adenoidai. Tam tikri padidėjusių migdolinių liaukų / adenoidų požymiai yra knarkimas, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, miego apnėja (būklė, kai miegant trumpam nutrūksta kvėpavimas) ar skysčio susikaupimas vidurinėje ausyje, ausies infekcijos. Miego apnėja gali sukelti padidėjusį mieguistumą dieną. Jei Jus vargina šie simptomai, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas turi reguliariai tikrinti Jūsų migdolinius liaukus / adenoidus.

Padidėjusi užkrūčio liauka

Buvo pastebėta su gydymu mekaserminu susijusių užkrūčio liaukos (tam tikro imuninės sistemos organo) padidėjimo atvejų.

Papiloedema

Gydymo mekaserminu metu gydytojas ar akių gydytojas gali pastebėti užpakalinės akies dalies patinimą (dėl padidėjusio spaudimo galvos smegenyse).

Hipoakusija (dalinis klausos netekimas)

Gydymo mekaserminu metu buvo pastebėta hipoakuzija (klausos praradimas), ausies skausmas ir skystis vidurinėje ausyje. Jeigu atsiranda klausos problemų, pasakykite apie tai gydytojui.

Skoliozės pablogėjimas (sukeltas greito augimo)

Jeigu Jums yra iškrypęs stuburas skoliozė, reikia dažnai tikrinti, ar nedidėja stuburo kreivės linkis. Gydant mekaserminu taip pat stebėta raumenų skausmo atvejų.

Lytinė sistema

Gydant mekaserminu buvo pastebėta krūtų padidėjimo atvejų.

Virškinimo sistema

Gydymo mekaserminu metu pasireiškė pilvo skausmas.

Odos ir plaukų pokyčiai

Gydant mekaserminu pastebėta plaukų sustorėjimo, apgamų ir nenormalios plaukų struktūros atvejų.

Reakcijos injekcijos vietoje

Buvo pranešta apie su gydymu INCRELEX susijusias reakcijas injekcijos vietoje, įskaitant skausmą, dirginimą, kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą ir sukietėjimą. Reakcijų injekcijos vietoje galima išvengti kiekvieną kartą injekciją švirksčiant į kitą vietą (keičiant injekcijos vietą).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau negu 1 žmogui iš 100)

Spaudimo padidėjimas kaukolės viduje (intrakranijinė hipertenzija)

Vartojant INCRELEX kartais gali išsivystyti trumpalaikis spaudimo smegenyse padidėjimas.

Intrakranijinės hipertenzijos simptomai gali būti regos pokyčiai, galvos skausmas, pykinimas ir (arba) vėmimas. Jei atsiranda šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas gali patikrinti, ar intrakranijinis spaudimas yra padidėjęs. Jei taip atsitiktų, gydytojas gali nuspręsti laikinai sumažinti

mekasermino dozę arba gydymą nutraukti. Sutrikimui praėjus gydymas mekaserminu gali būti tęsiamas.

Širdies sutrikimai

Kai kuriems mekaserminu gydytiems pacientams atlikus širdies ultragarsinį tyrimą (echokardiogramą) buvo nustatytas širdies raumens padidėjimas. Prieš pradėdamas gydyti mekaserminu, gydymo metu ir pabaigęs gydymą Jūs gydytojas gali atlikti širdies ultragarsinį tyrimą.

Reakcijos injekcijos vietoje

Gydymo INCRELEX metu buvo gauta pranešimų apie išbėrimą, patinimą ir riebalinius gumbus. Reakcijų injekcijos vietoje galima išvengti kaitaliojant injekcijos vietą kiekvienos injekcijos metu (injekcijos vietos keitimas).

Svorio padidėjimas

Gydymo mekaserminu metu buvo pastebėtas svorio padidėjimas.

Kitas gydymo mekaserminu metu pasireiškęs nedažnas šalutinis poveikis buvo depresija ir nervingumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti INCRELEX

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmąkart panaudojus, flakonas gali būti laikomas iki 30 dienų 2 °C – 8°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

INCRELEX sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mekaserminas. Viename ml yra 10 mg mekasermino. Kiekviename flakone yra 40 mg mekasermino.
- Pagalbinės medžiagos yra: benzilo alkoholis, natrio chloridas, polisorbatas 20, ledinė acto rūgštis, natrio acetatas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus dalį „INCRELEX sudėtyje yra benzilo alkoholio ir natrio“).

INCRELEX išvaizda ir kiekis pakuotėje

INCRELEX yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas ir skaidrus arba šiek tiek opalinis injekcinis tirpalas (injekcija), tiekiamas stikliniame flakone, užkimštame kamščiu, kuris uždengtas dangteliu. Flakone yra 4 ml tirpalo.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Prancūzija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas „išimtinėmis sąlygomis“.
Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.
Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis pakuotės lapelis Europos vaistų agentūros tinklalapyje pateikiamas visomis ES / EEE kalbomis.

<-----

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

INCRELEX turi būti leidžiamas steriliais vienkartiniais švirkštais ir injekcinėmis adatomis, kurias gali parūpinti Jūsų gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja. Švirkštai turi būti pakankamo tūrio, kad paskirtą dozę atitinkamai tiksliai būtų galima pritraukti iš flakono.

Dozės paruošimas

1. Nusiplaukite rankas prieš ruošdami INCRELEX injekciją.
2. Kiekvieną kart leiddami vaistą, naudokite naują vienkartinį švirkštą ir adatą. Švirkštus ir adatas naudokite tik vieną kartą. Po to tinkamai juos išmeskite į aštrių atliekų konteinerį (pavyzdžiui, biologiškai pavojingų atliekų konteinerį), kietą plastikinį konteinerį (pavyzdžiui, valymo priemonių butelį), arba metalinį konteinerį (pavyzdžiui, tuščią skardinę nuo kavos). **Niekada** nesidalinkite su niekuo švirkštais ir adatomis.
3. Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite jo pasibaigus tinkamumo laikui (nurodytam ant etiketės po EXP iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos) arba jei jis drumstas ar jame yra kokių nors dalelių. Jei flakonas buvo užšaldytas, jį išmeskite pagal reikalavimus. Paklauskite savo gydytojo, kaip išmesti vaistus, kurių Jūs daugiau neįvartojate.
4. Jei naudojate naują flakoną, pašalinkite apsauginį dangtelį. Nepašalinkite guminio kamščio.
5. Nuvalykite guminį flakono kamštį spiritu sudrėkintu tamponėliu, kad užkirsti kelią flakono užkrėtimui bakterijomis, kurios gali ten patekti kelis kartus įduriant adatą (žr. 1 pav.).



1 pav.: Nuvalykite viršų su alkoholiu

6. Prieš įduriant adatą į flakoną, atitraukite stūmoklį, kad įtrauktumėte į švirkštą paskirtai dozei lygų oro kiekį. Įdurkite adatą per guminį flakono kamštį ir pastumkite stūmoklį, kad įleistumėte oro į flakoną (žr. 2 pav.).



2 pav.: Įleiskite oro į flakoną

7. Neištraukdami švirkšto iš flakono apverskite flakoną su švirkštu. Tvirtai laikykite švirkštą ir flakoną (žr. 3 pav.).



3 pav.: Pasiruoškite ištraukimui

8. Įsitinkinkite, kad adatos smaigalys yra skystyje (žr. 4 pav.). Atitraukite stūmoklį, kad ištrauktumėte į švirkštą reikiamą dozę (žr. 5 pav.).



4 pav.: Adatos smaigalys skystyje



5 pav.: Ištraukite reikiamą dozę

9. Prieš ištraukdami adatą iš flakono, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbulų. Jei švirkšte yra burbulų, laikykite flakoną ir švirkštą su adata tiesiai ir traukite švirkštą tol, kol burbulai iškils į paviršių. Stūmokliu išstumkite burbulus ir vėl pritraukite skysčio, kol švirkšte bus reikiama dozė (žr. 6 pav.).



6 pav.: Pašalinkite oro burbulus ir vėl pripildykite švirkštą

10. Ištraukite adatą iš flakono ir pakeiskite apsauginį gaubtelį. Adata negalima nieko paliesti. Dabar injekcija paruošta (žr. 7 pav.).



7 pav.: Pasiruošta injekcijai

Dozės sušvirkštimas:

Suleiskite INCRELEX injekciją, kaip nurodė gydytojas.

Neleiskite injekcijos, jei Jūs negalite pavalgyti tuojau prieš ar po injekcijos.

1. Nuspręskite, kur leisite injekciją – į viršutinę rankos dalį, šlaunį, sėdmenis ar pilvą (žr. toliau). Injekcija kiekvieną kartą turi būti leidžiama vis į kitą vietą (injekcijos vietos rotacija).



Viršutinė
rankos dalis



Šlaunis



Sėdmenys



Pilvas

2. Nuvalykite spiritu ar nuplaukite vandeniu su muilu odą toje vietoje, kur ketinate leisti injekciją. Prieš suleidžiant injekciją, jos vieta turi būti sausa.
3. Lengvai sugnybkite odą. Įdurkite adatą taip, kaip Jums nurodė gydytojas. Paleiskite odą (žr. A pav.).



A pav: Lengvai sugnybkite odą ir suleiskite skystį kaip nurodyta

4. Lėtai sustumkite švirkšto stūmoklį iki galo ir įsitikinkite, kad suleidote visą skystį. Tiesiai laikydami adatą, ištraukite ją ir švelniai kelioms sekundėms užspauskite vietą, kur suleidote injekciją, marlės ar vatos tamponėliu. **Netrinkite tos vietos** (žr. B pav.).



B pav.: Užspauskite (bet netrinkite) marlės ar vatos tamponėliu

5. Laikykitės gydytojo instrukcijų išmetant švirkštą ir adatą. Nenaudokite švirkšto antrą kart. Panaudoti švirkštai ir adatos turi būti patalpinti į aštrių atliekų konteinerį (pavyzdžiui, biologiškai pavojingų atliekų konteinerį), kietą plastikinį konteinerį (pavyzdžiui, valymo priemonių butelį), arba metalinį konteinerį (pavyzdžiui, tuščią skardinę nuo kavos). Tokie konteineriai turi būti užsandarinti ir tinkamai sunaikinti laikantis gydytojo paaiškinimų.