

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INCRELEX 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg mekaserminy*.

Każda fiolka po 4 ml zawiera 40 mg mekaserminy*.

*Mekasermina jest rekombinowanym uzyskanym z DNA ludzkim insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (IGF-1) produkowanym przez *Escherichia coli*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml zawiera 9 mg alkoholu benzyłowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Bezbarwny do lekko żółtego i przejrzysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie zaburzeń wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z potwierdzonym ciężkim pierwotnym niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (pierwotny IGFD- ang. primary insulin-like growth factor-1 deficiency).

Ciężki pierwotny IGFD definiujemy jako:

- wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu $\leq -3,0$ oraz
- podstawowe stężenie IGF-1 poniżej 2,5 percentyla dla płci i wieku oraz
- GH w granicach prawidłowych
- niewystępowanie wtórnych postaci niedoboru IGF-1 takich jak niedożywienie, niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy lub przewlekłe leczenie farmakologicznymi dawkami steroidów przeciwzapalnych.

Do grupy z ciężkim pierwotnym IGFD zaliczamy pacjentów z mutacjami genu receptora GH, poreceptorowej drogi sygnałowej i uszkodzeniem genu IGF-1; nie występuje u nich niedobór GH i dlatego nie można oczekiwać u nich adekwatnej odpowiedzi na leczenie egzogennym GH. W niektórych przypadkach w razie potrzeby lekarz może podjąć decyzję o uzupełnieniu diagnostyki o test wytwarzania IGF-1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mekasermiłą powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu chorych z zaburzeniami wzrostu.

Dawkowanie

Dla każdego pacjenta dawka powinna być dobrana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa mekaserminy wynosi 0,04 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę w iniekcji podskórnej. Jeśli nie występują poważne działania niepożądane, po co najmniej tygodniu dawka może być stopniowo zwiększana po 0,04 mg/kg do dawki maksymalnej 0,12 mg/kg podawanej dwa razy na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 0,12 mg/kg dwa razy na dobę, ponieważ może to zwiększać ryzyko powstawania zmian nowotworowych patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.8).

Jeżeli zalecana dawka nie jest tolerowana przez pacjenta, należy rozważyć leczenie mniejszą dawką. Powodzenie terapeutyczne powinno być oceniane na podstawie szybkości wzrostu. Najmniejsza dawka związana z istotnym przyspieszeniem wzrastania dla jednego pacjenta wynosi 0,04 mg/kg dwa razy na dobę (BID).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności mekaserminy u dzieci w wieku do 2 lat (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych.

W związku z tym ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku do 2 lat.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane na temat farmakokinetyki mekaserminy u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby, specyficznej populacji wśród chorych z ciężkim pierwotnym IGFD. Zaleca się indywidualne dobranie dawki, u każdego pacjenta, zgodnie z informacjami podanymi w punkcie dawkowanie.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane na temat farmakokinetyki mekaserminy u dzieci z zaburzeniami czynności nerek, specyficznej populacji wśród chorych z ciężkim pierwotnym IGFD. Zaleca się indywidualne dobranie dawki, u każdego pacjenta, zgodnie z informacjami w punkcie dotyczącym dawkowania.

Sposób podawania

INCRELEX należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym krótko przed lub po posiłku lub przekąsce. Jeżeli podczas stosowania dawki zalecanej, pomimo prawidłowego przyjmowania posiłków, wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę leku. Podawanie tego produktu leczniczego należy wstrzymać, jeżeli pacjent z jakiegokolwiek powodu nie może przyjmować pokarmów. Dawka mekaserminy nie może nigdy być zwiększana w celu uzupełnienia jednej lub więcej ominiętych dawek.

Przy każdej kolejnej iniekcji należy zmieniać miejsce podania.

Produktu INCRELEX nie należy podawać dożylnie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Bezpośrednio po wyjęciu z lodówki roztwór musi być przejrzysty. Jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera cząsteczki stałe nie wolno go wstrzykiwać.

INCRELEX należy podawać z użyciem sterylnych jednorazowych strzykawk oraz igieł do iniekcji. Należy używać strzykawk o wystarczająco małej pojemności tak, aby z dostateczną dokładnością nabrać z fiolki zleconą dawkę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu INCRELEX jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z aktywnym procesem nowotworowym lub jego podejrzeniem bądź jakimkolwiek schorzeniem obecnym lub w wywiadzie, które zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego lub złośliwego. W przypadku pojawienia się oznak choroby nowotworowej leczenie należy przerwać.

W związku z tym, iż INCRELEX zawiera alkohol benzylowy, nie wolno podawać go wcześniakom ani noworodkom.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory łagodne i złośliwe

U dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym INCRELEX istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego i złośliwego, ponieważ IGF-1 odgrywa rolę w inicjacji i progresji guzów łagodnych i złośliwych.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące występowania zarówno nowotworów łagodnych, jak i złośliwych u dzieci i młodzieży leczonej produktem INCRELEX. Przypadki te dotyczyły różnych chorób nowotworowych, w tym nowotworów rzadkich, które zazwyczaj nie występują u dzieci (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu może być wyższe u pacjentów, którzy otrzymują produkt INCRELEX spoza wskazań objętych pozwoleniem lub w dawkach większych niż zalecane. Obecna wiedza na temat działania biologicznego IGF-1 sugeruje, że czynnik ten odgrywa rolę w patogenezie nowotworów występujących we wszystkich narządach i tkankach. W związku z tym, lekarze powinni zachować czujność w celu wykrycia wszelkich objawów mogących wskazywać na wystąpienie nowotworu.

W przypadku wystąpienia nowotworu łagodnego lub złośliwego pacjent powinien definitywnie przerwać leczenie produktem INCRELEX i zgłosić się pod opiekę specjalistycznego ośrodka leczniczego.

Mekasermina nie jest substytutem leczenia GH.

Mekasermina nie powinna być stosowana do stymulacji wzrostu u pacjentów z zarośniętymi nasadami kości.

Mekasermina powinna być podawana krótko przed lub po posiłku lub przekąsce, ponieważ może wywierać insulinopodobne działanie hipoglikemizujące. Szczególnej uwagi wymagają małe dzieci, dzieci z hipoglikemią w wywiadzie i dzieci nieregularnie przyjmujące posiłki. Na początku leczenia mekaserminą, szczególnie do czasu ustalenia dobrze tolerowanej dawki leku INCRELEX, w ciągu 2-3 godzin po podaniu dawki pacjenci powinni unikać wszelkich czynności wysokiego ryzyka. Jeśli pacjent z poważną hipoglikemią jest nieprzytomny lub z innego powodu nie może we właściwy sposób przyjmować posiłków, może być konieczne podawanie glukagonu w iniekcji. Pacjenci, u których kiedyś już wystąpiła hipoglikemia, powinni mieć dostęp do glukagonu. Podczas pierwszego zlecenia leku lekarz powinien pouczyć pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych i leczeniu hipoglikemii, z uwzględnieniem iniekcji glukagonu.

U chorych z cukrzycą przyjmujących ten produkt leczniczy może być konieczne zmniejszenie dawek insuliny i(lub) innych hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia mekaserminą wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego u wszystkich pacjentów. Pacjenci kończący leczenie również powinni mieć wykonany echokardiogram. U pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zapisie echokardiograficznym lub objawy sercowo-naczyniowe powinno się regularnie wykonywać echokardiogram.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego opisywano wystąpienie przerostu tkanki limfatycznej (np. migdałków) związanego z powikłaniami, takimi jak chrapanie, bezdech senny oraz przewlekły wysięk do ucha środkowego. Pacjenci powinni być poddawani badaniom regularnie, a także w

przypadku pojawienia się objawów klinicznych, ażeby uniknąć możliwych powikłań lub wdrożyć właściwe leczenie.

U chorych leczonych mekaserminą, podobnie jak u chorych leczonych GH, opisywano nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (IH) z obrzękiem tarcz nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i(lub) wymioty. Oznaki i objawy związane z IH ustąpiły po przerwaniu podawania. Zaleca się badanie dna oka na początku i okresowo podczas leczenia mekaserminą, a także w przypadku pojawienia się objawów klinicznych.

U pacjentów, u których wzrost jest gwałtowny, może dojść do złuszczenia głowy kości udowej (z możliwością spowodowania martwicy wywołanej brakiem unaczynienia Avacular necrosis) i progresji skoliozy. Powyższe stany, a także oznaki i objawy, o których wiadomo, że związane są z leczeniem GH, powinny być monitorowane podczas leczenia mekaserminą. Każdy pacjent, który zaczął utykać lub skarży się na ból biodra lub kolana, powinien zostać przebadany.

Z doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu INCRELEX u pacjentów po jego wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki występowania nadwrażliwości, pokrzywki, świądu i zmian rumieniowych. Opisywane objawy były ogólnoustrojowe i (lub) miejscowe związane z miejscem podania produktu. Odnotowano również niewielką liczbę pacjentów z objawami wstrząsu anafilaktycznego, u których konieczne było leczenie w warunkach szpitalnych. Rodzice i pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku takich reakcji i jeżeli ogólnoustrojowe reakcje alergiczne się pojawiają, leczenie należy przerwać i poszukać natychmiastowej pomocy medycznej.

Jeżeli przez rok brak odpowiedzi na leczenie, leczenie należy ponownie rozważyć.

Pacjenci, u których wystąpiły reakcje alergiczne po wstrzyknięciu IGF-1, lub u których doszło do nieoczekiwanego podwyższenia ciśnienia krwi po podaniu IGF-1, albo u których bez znanej przyczyny nie doszło do zwiększenia odpowiedzi na lek, mogą wykazywać reakcję związaną z wytwarzaniem przeciwciał na podawany IGF-1. Reakcja ta może być spowodowana produkcją przeciwciał anti-IGF-1 z grupy IgE, wstrzymujących lub neutralizujących działanie leku. W takim przypadku należy rozważyć postępowanie zgodne z zasadami w razie wykrycia przeciwciał.

Substancje pomocnicze

INCRELEX zawiera 9 mg/ml alkoholu benzyłowego jako środek konserwujący.

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje toksyczne i rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci do 3 roku życia.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Konieczne może być zmniejszenie dawek insuliny i(lub) innych hipoglikemizujących produktów leczniczych (patrz rozdział 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zaleca się uzyskanie ujemnego wyniku próby ciąży u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mekaserminą. Zaleca się również, by wszystkie kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednią metodę antykoncepcji w czasie leczenia.

Ciąża

Brak danych lub są one ograniczone w zakresie stosowania mekaserminy u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz rozdział 5.3). Ryzyko dla człowieka jest nieznane.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany w ciąży, jeżeli nie jest zdecydowanie niezbędny.

Karmienie piersią

Podczas leczenia produktem INCRELEX karmienie piersią nie jest zalecane z powodu niewystarczającej liczby danych na temat przenikania mekaserminy do mleka kobiecego.

Płodność

Mekasermina poddana została ocenie w badaniu działania teratogennego u szczurów, w którym nie wykazano wpływu na płód po dawce do 16 mg/kg [20-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) w oparciu o powierzchnię ciała] oraz w badaniu działania teratogennego u królików, w którym nie wykazano wpływu na płód w dawce do 0,5 mg/kg (2-krotność MRHD w oparciu o powierzchnię ciała). Mekasermina nie wykazuje wpływu na płodność u szczurów po zastosowaniu dożylnym w dawkach 0,25, 1 oraz 4 mg/dobę (do 4-krotności klinicznej ekspozycji MRHD w oparciu o AUC).

Działania mekaserminy na nienarodzone dziecko nie zostały poddane badaniu. W związku z tym brak wystarczających informacji medycznych by ustalić, czy istnieją istotne zagrożenia dla płodu. Nie prowadzono badań nad mekaserminą u matek karmiących. Produktu INCRELEX nie należy podawać ciężarnym lub karmiącym piersią kobietom. Ujemny wynik próby ciąży oraz odpowiednia antykoncepcja są wymagane u wszystkich kobiet w okresie przedmenopauzalnym otrzymujących INCRELEX.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt INCRELEX może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia epizodu hipoglikemii. Hipoglikemia jest bardzo często występującym działaniem niepożądanym.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych, do których włączono łącznie 413 pacjentów z ciężkim pierwotnym IGF1. Dane gromadzono również ze źródeł dotyczących stosowania po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w przebiegu badań klinicznych były bóle głowy (44%), hipoglikemia (28%), wymioty (26%), przerost w miejscu iniekcji (17%), zapalenie ucha środkowego (17%).

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe/podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u (0,96%) pacjentów w badaniach klinicznych oraz wcześniej nieleczonych pacjentów w wieku 7-9 lat.

W trakcie trwania badań klinicznych dotyczących stosowania produktu w innych wskazaniach, obejmujących około 300 pacjentów u 8% stwierdzono miejscowe i (lub) ogólnoustrojowe reakcje

nadwrażliwości. Istnieją również doniesienia dotyczące nadwrażliwości ogólnoustrojowej pochodzące z informacji uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu, spośród których niektóre przypadki wskazywały na wystąpienie anafilaksji. Zgłoszenia dotyczące miejscowych reakcji nadwrażliwości otrzymano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

U niektórych pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko mekaserminie. Nie obserwowano zahamowania wzrostu jako konsekwencji wynikającej z pojawienia się przeciwciał.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych. W każdej grupie częstości działania niepożądane ułożono w kolejności od najbardziej poważnych. Inne działania niepożądane zidentyfikowano podczas stosowania produktu INCRELEX po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Nie jest możliwe wiarygodne określenie częstości występowania tych działań (częstość nieznana), ponieważ były one zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Reakcje obserwowane w badaniach klinicznych	Reakcje obserwowane po wprowadzeniu do obrotu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Częste</u> : przerost grasicy	
Zaburzenia układu immunologicznego		<u>Częstość nieznana</u> : ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (anafilaksja, pokrzywka uogólniona, obrzęk naczyń ruchomych, duszność). miejscowe reakcje alergiczne w miejscu iniekcji (świąd, pokrzywka).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo częste</u> : hipoglikemia <u>Częste</u> : drgawki hipoglikemiczne, hiperglikemia	
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt częste</u> : depresja, nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo częste</u> : bóle głowy <u>Częste</u> : drgawki, zawroty głowy, drżenia Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe	
Zaburzenia oka	<u>Częste</u> : obrzęk płamki	
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Bardzo często</u> : zapalenie ucha środkowego <u>Częste</u> : niedosłuch, ból ucha, wysięk w uchu środkowym.	
Zaburzenia serca	<u>Częste</u> : szmery sercowe, częstoskurcz <u>Niezbyt częste</u> : przerost serca, przerost komór, niedomykalność zastawki dwudzielnej, niedomykalność zastawki trójdziałelnej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	<u>Częste</u> : zespół bezdechu śródśennego, przerost migdału gardłowego, przerost migdałków, chrapanie	

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo częste:</u> wymioty, bóle nadbrzusza, <u>Często:</u> ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Częste:</u> przerost skóry, nieprawidłowa konsystencja włosa	<u>Częstość nieznana:</u> łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo częste:</u> bóle stawów, bóle kończyn <u>Częste:</u> skolioza, ból mięśni	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Częste:</u> znamię melanocytowe	<u>Częstość nieznana:</u> nowotwory łagodne i złośliwe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Częste:</u> ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo częste:</u> przerost w miejscu iniekcji, zasinienie w miejscu iniekcji <u>Częste:</u> ból w miejscu iniekcji, reakcja w miejscu iniekcji, krwiatek w miejscu iniekcji, rumień w miejscu iniekcji, stwardnienie w miejscu iniekcji, krwawienie w miejscu iniekcji, podrażnienie w miejscu iniekcji, <u>Niezbyt częste:</u> wysypka w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, przerost tkanki tłuszczowej	
Procedury medyczne i chirurgiczne	<u>Częste:</u> założenie tympanostomii	

Opis wybranych działań niepożądanych

Choroby nowotworowe

Doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczą wystąpienia nowotworów łagodnych i złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych produktem INCRELEX. Przypadki te dotyczyły różnych chorób nowotworowych, w tym nowotworów rzadkich, które zazwyczaj nie występują u dzieci (patrz punkty 4.4 i 4.3).

Miejscowe i (lub) ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości

Badanie kliniczne

W przebiegu badań klinicznych w odniesieniu do innych wskazań (obejmujących łącznie około 300 pacjentów), 8% pacjentów zgłaszało miejscowe i (lub) ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości. Wszystkie przypadki były łagodne lub umiarkowane. Nie stwierdzono reakcji o ciężkim przebiegu.

Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu do obrotu

Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości obejmowały takie objawy jak anafilaksja, uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz duszność. Objawy w przypadkach wskazujących na anafilaksję obejmowały pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz duszność. Niektórzy pacjenci wymagali hospitalizacji. Po ponownym podaniu produktu, objawy nie wystąpiły ponownie u wszystkich pacjentów. Istnieją również doniesienia dotyczące miejscowych reakcjach nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia. Zwykle były to świąd oraz pokrzywka.

Hipoglikemia

Spośród 115 (28%) pacjentów, u których wystąpił jeden lub więcej epizodów hipoglikemii, 6 pacjentów doznało jednokrotnie lub wielokrotnie drgawek hipoglikemicznych. Objawowej hipoglikemii można było generalnie uniknąć poprzez spożycie posiłku lub przekąski na krótko przed lub po podaniu produktu INCRELEX.

Przerost w miejscu iniekcji

Reakcja ta miała miejsce u 71 (17%) pacjentów w badaniach klinicznych i generalnie związana była z brakiem prawidłowych zmian miejsc wstrzykiwań. Gdy wstrzyknięcia były w odpowiedni sposób rozproszone, stan ten ustępował.

Przerost migdałka

Zjawisko to zauważono u 38 (9%) pacjentów, w szczególności w pierwszym i drugim roku leczenia, z mniejszym przyrostem migdałków obserwowanym w kolejnych latach.

Chrapanie

Zjawisko to generalnie obserwowano w pierwszym roku leczenia i opisywano je u 30 (7%) pacjentów.

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe/podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Wystąpiło u 4 (0,96%) pacjentów; u dwóch pacjentów leczenie produktem INCRELEX przerwano i nie wznowiono ponownie; u 2 pacjentów działanie niepożądane nie nawróciło po ponownym włączeniu leku INCRELEX w zmniejszonej dawce. U wszystkich czterech pacjentów zdarzenia ustąpiły bez następstw.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie może prowadzić do hipoglikemii.

Leczenie ostrego przedawkowania mekaserminy powinno być ukierunkowane na łagodzenie wszelkich skutków hipoglikemii. Wskazane jest podanie doustnie glukozy lub spożycie pokarmu. Jeżeli wynikiem przedawkowania jest utrata przytomności, może zaistnieć konieczność podania glukozy dożylnie lub glukagonu parenteralnie celem odwrócenia skutków hipoglikemii.

Długotrwałe przedawkowanie może powodować pojawienie się oznak i objawów akromegalii i gigantyzmu.

Przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia wyższych niż fizjologiczne stężeń IGF-1 i zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów łagodnych i złośliwych.

W przypadku ostrego lub przewlekłego przedawkowania produkt leczniczy INCRELEX należy odstawić. W przypadku ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego INCRELEX nie należy stosować dawki większej od zalecanej dawki dobowej (patrz punkt 4.2)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatotropina i agoniści somatropiny, Kod ATC: H01AC03

Mekasermina jest ludzkim insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (rhIGF-1) uzyskanym za pomocą technologii rekombinacji DNA. IGF-1 składa się z pojedynczego łańcucha 70 aminokwasów z trzema wewnątrzcząsteczkowymi mostkami dwusiarczkowymi, a jego masa cząsteczkowa wynosi 7649 daltonów. Sekwencja aminokwasów produktu jest identyczna z sekwencją ludzkiego endogennego IGF-1. Białko rhIGF-1 jest syntetyzowane przez bakterię (*E. coli*), która została zmodyfikowana przez dodanie genu ludzkiego IGF-1.

Mechanizm działania

Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) jest głównym hormonalnym mediatorem przyrostu wzrostu. W normalnych warunkach hormon wzrostu (GH) wiąże się ze swoim receptorem w wątrobie i innych tkankach i stymuluje syntezę/wydzielanie IGF-1. W tkankach docelowych receptor IGF-1 Typu 1, który jest homologiczny z receptorem insulinowym, jest aktywowany przez IGF-1, prowadząc do powstawania sygnału wewnątrzkomórkowego, który stymuluje liczne procesy prowadzące do przyrostu wzrostu. Wpływ IGF-1 na metabolizm jest po części ukierunkowany na zwiększenie wychwytu glukozy, kwasów tłuszczowych, aminokwasów tak, że procesy metaboliczne wspierają wzrost tkanek.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano następujące działania endogennego ludzkiego IGF-1:

Wzrost tkanek

Wzrost szkieletowy osiągany jest w chrząstkach nasadowych w końcówkach rosnącej kości. Wzrost i metabolizm chrząstek nasadowych jest bezpośrednio stymulowany przez GH i IGF-1.

Wzrost narządów: w wyniku leczenia szczurów z niedoborem IGF-1 za pomocą rhIGF-1 uzyskano wzrost ciała i narządów.

Wzrost komórek: receptory IGF-1 są obecne w większości typów komórek i tkanek. IGF-1 wykazuje działanie mitogenne, które prowadzi do zwiększenia liczby komórek w organizmie.

Metabolizm węglowodanów

IGF-1 hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie, pobudza obwodowe zużycie glukozy i może zmniejszyć glikemię we krwi prowadząc do hipoglikemii.

IGF-1 wywiera hamujący wpływ na wydzielanie insuliny.

Metabolizm kości/gospodarka mineralna

Krążący IGF-1 odgrywa istotną rolę w przybieraniu i utrzymaniu masy kostnej. IGF-1 zwiększa gęstość kości.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z produktem INCRELEX przeprowadzono pięć badań klinicznych (cztery otwarte i jedno z podwójnie ślepą próbą, z użyciem placebo). Dziewięćdziesięciu dwojgu dzieciom z ciężkim pierwotnym IGFD podawano dwa razy na dobę (BID) podskórnie dawki mekaserminy, w zakresie od 60 do 120 µg/kg. Pacjenci zostali włączeni do badania na podstawie szczególnie niskiego wzrostu, małych przyrostów wzrostu, małych stężeń IGF-1 w surowicy i prawidłowego wydzielania GH. Osiedziestu trzech (83) spośród 92 pacjentów w chwili rozpoczęcia badania nigdy wcześniej nie stosowało produktu INCRELEX, a 81 pacjentów ukończyło trwające rok leczenie produktem INCRELEX. Wyjściowa charakterystyka 81 pacjentów ocenianych w pierwotnej i wtórnej analizie skuteczności w badaniach połączonych (średnia± SD): wiek chronologiczny (lata): 6,8 ± 3,8; przedział wiekowy (w latach): od 1,7 do 17,5; wzrost (cm): 84,1 ± 15,8; wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (SDS): -6,9 ± 1,8; prędkość wzrostu (cm/rok): 2,6 ± 1,7; SDS prędkości wzrostu -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; SDS IGF-1: -4,42 ± 2,0; wiek kostny (lata): 3,8 ± 2,8. Spośród nich 72 (89%) prezentowało fenotyp jak w zespole Laron; u 7 (9%) występowała delecja genu GH, u 1 (1%) były obecne przeciwciała przeciwko GH a u 1 (1%) występował niedobór GH uwarunkowany genetycznie. Czterdziestu sześciu badanych (57%) było płci męskiej; 66 (81%) było rasy kaukaskiej. Siedemdziesięciu czterech (91%) badanych było wyjściowo w okresie przedpokwitaniowym.

W Tabeli 2 przedstawiono roczne wyniki dotyczące prędkości wzrostu, SDS prędkości wzrostu i SDS wzrostu, aż do 8. roku terapii. Dane sprzed leczenia dotyczące prędkości wzrostu były dostępne dla 75 pacjentów. Przy pomocy sparowanego testu t prędkości wzrostu w danym roku leczenia porównano z prędkościami wzrostu przed leczeniem u tych samych badanych kończących dany rok leczenia. Prędkość wzrostu pomiędzy 2. a 8. rokiem leczenia była statystycznie istotnie wyższa, w porównaniu do wartości wyjściowej. U 21 uczestników nie stosujących wcześniej produktu INCRELEX, o wzroście zbliżonym do wzrostu osób dorosłych, średnia (\pm SD) różnica między obserwowanym przyspieszeniem wzrostu w stosunku do oczekiwanego w zespole Larona wynosiła około 13 cm (\pm 8 cm) po przeciętnie 11 latach leczenia.

Tabela 2: Roczne wyniki wzrostu według lat leczenia produktem INCRELEX

	Pre-Tx	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 7	Rok 8
Prędkość wzrostu (cm/rok)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Średnia (SD)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,47)	5,5 (1,8)	5,2 (1,45)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Średnia (SD) dla zmiany względem pre-Tx		+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 (2,48)
Wartość P dla zmiany względem pre-Tx [1]		<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,004 2	0,0486
SDS prędkości wzrostu									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Średnia (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)	-0,42 (1,6)	-0,45 (1,7)	-0,2 (1,6)
Średnia (SD) dla zmiany względem pre-Tx		+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)
Wartość P dla zmiany względem pre-Tx [1]		<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,0001	<0,000 1	<0,00 01	0,0003
SDS wzrostu									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Średnia (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)
Średnia (SD) dla zmiany względem pre-Tx		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,47 (1,3)	+1,48 (1,1)	+1,47 (1,0)	+1,7 (1,0)
Wartość P dla zmiany względem pre-Tx [1]		<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,000 1	<0,000 1

Pre-Tx =Przed leczeniem; SD = Odchylenie standardowe; SDS = Wskaźnik odchylenia standardowego

[1] Wartości P dla porównania z wartościami sprzed leczenia zostały obliczone z użyciem sparowanego testu t.

U pacjentów, u których była możliwość oceny wieku kostnego co najmniej po 6 latach od rozpoczęcia leczenia, średnia zmiana wieku kostnego była porównywalna do średniej zmiany wieku chronologicznego. U tych pacjentów nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w zaawansowaniu wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego.

Skuteczność jest zależna od dawki. Dawka 120 µg/kg dwa razy na dobę (BID) podawana podskórną (sc.) wiązała się z największym przyspieszeniem prędkości wzrostu.

Spśród wszystkich uczestników włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (n=92), 83% uczestników zgłaszało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie badań. W trakcie badań nie odnotowano przypadku zgonu. Żaden z uczestników nie wycofał się z udziału w badaniu ze względu na działania niepożądane.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, należy zwracać właściwą uwagę na odpowiednie zaplanowanie posiłków w odniesieniu do dawkowania.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie określono bezwzględnej biodostępności podskórnej mekaserminy u osób z ciężkim pierwotnym IGFD. Stwierdzono, że biodostępność mekaserminy po podaniu podskórnym u osób zdrowych osiąga około 100%.

Dystrybucja

We krwi IGF-1 jest wiązana przez sześć białek wiążących IGF (IGFBPs), gdzie ~80% tworzy kompleks z IGFBP-3 i podjednostką kwasowrażliwą. Stężenie IGFBP-3 u osób z ciężkim pierwotnym IGFD jest zmniejszone, co powoduje większy klirens IGF-1 u tych osób w porównaniu ze osobami zdrowymi. Całkowitą objętość dystrybucji IGF-1 (średnia ± SD) po podaniu podskórnym produktu INCRELEX u 12 badanych z ciężkim pierwotnym IGFD oceniano na 0,257 (± 0,073) l/kg przy dawce mekaserminy 0,045 mg/kg, i szacuje się, że wzrasta ona wraz ze wzrostem dawki mekaserminy. Ilość informacji dotyczących stężenia niezwiązanego IGF-1 po podaniu produktu INCRELEX jest ograniczona.

Metabolizm

Stwierdzono, że IGF-1 jest metabolizowany zarówno przez wątrobę jak i nerki.

Eliminacja

Średni czas półtrwania $t_{1/2}$ całkowitego IGF-1 po pojedynczym podskórnym podaniu 0,12 mg/kg u trojga badanych dzieci z ciężkim pierwotnym IGFD szacunkowo wynosił 5,8 godziny. Klirens całkowitego IGF-1 jest odwrotnie proporcjonalny do osoczowych stężeń IGFBP-3 i całkowitego klirensu ustrojowego (CL/F) IGF-1 i szacunkowo wynosi 0,04 l/godz/kg przy 3 mg/l IGFBP-3 u 12 badanych.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka produktu INCRELEX nie była badana u osób po 65. roku życia.

Dzieci

Farmakokinetyka produktu INCRELEX nie była badana u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

Płeć

U młodzieży z ciężkim pierwotnym IGFD i u zdrowych dorosłych nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce produktu INCRELEX pomiędzy płcią męską i żeńską.

Rasa

Brak danych.

Zaburzenie czynności nerek

U dzieci z niewydolnością nerek nie przeprowadzono badań.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań w celu określenia wpływu uszkodzenia wątroby na farmakokinetykę mekaserminy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczność reprodukcyjna

U szczurów i królików toksyczny wpływ na reprodukcję badano po podaniu dożylnym, lecz nie po podaniu podskórnym (zwykła kliniczna droga podania). Badania te nie wskazują na bezpośredni lub pośredni wpływ szkodliwy na płodność i ciążę, lecz na skutek różnych dróg podania znaczenie tych wyników jest niejasne. Nie badano przechodzenia mekaserminy przez łożysko.

Działanie rakotwórcze

Mekasermina była podawana podskórnie szczurom Sprague Dawley w dawkach 0, 0,25, 1, 4, i 10 mg/kg/dobę przez okres do dwóch lat. Zwiększoną częstość występowania rozrostu rdzenia nadnerczy i guza chromochłonnego obserwowano u samców szczurów przy dawkach 1 mg/kg/dobę i większych (≥ 1 ekspozycji klinicznej na największą zalecaną dla człowieka dawkę [MRHD] na podstawie AUC) i samic szczurów przy wszystkich wielkościach dawek ($\geq 0,3$ ekspozycji klinicznej na [MRHD] na podstawie AUC).

Rogowiak kolczystokomórkowy skóry występował częściej u samców szczurów przy dawkach 4 i 10 mg/kg/dobę (≥ 4 -krotna ekspozycja na [MRHD] na podstawie AUC). Rak gruczołu sutkowego występował ze zwiększoną częstością zarówno u samic jak i u samców szczurów, u których podawano dawkę 10 mg/kg/dobę (7-krotna ekspozycja na [MRHD] na podstawie AUC). W badaniach nad karcynogenezą obserwowano zwiększoną śmiertelność w następstwie wywoływanej przez IGF-1 hipoglikemii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylový
Sodu chlorek
Polisorbat 20
Lodowaty kwas octowy

Sodu octan
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

5 lat

Po otwarciu:

Stwierdzono chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie używania przez 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy raz otwarty może być przechowywany przez maksymalnie 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolka powinna być przechowywana w opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml (szkło typu I) zamknięta korkiem (chlorobutyl/polimer izoprenowy) i zapieczętowana (zabarwiony plastik).

W każdej fiołce znajdują się 4 ml roztworu.

Opakowanie zawiera jedną fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INCRELEX jest dostarczany w postaci wielodawkowego roztworu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/402/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 Sierpień 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 Czerwca 2017 r.

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Francja

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR – ang. periodic safety update reports)**

Wymogi dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego określone zostały w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, oraz w jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (RMP – ang. risk management plan)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny musi mieć pewność, że wszyscy lekarze, którzy będą przepisywali produkt INCRELEX, otrzymali wcześniej „zestaw informacyjny przeznaczony dla lekarza” zawierający:

- Informacje o produkcie
- Informacje na temat produktu INCRELEX przeznaczone dla lekarza (karta informacyjna, poradnik dotyczący dawkowania i przelicznik dawek)
- Zestaw informacyjny przeznaczony dla pacjenta

Informacje na temat produktu INCRELEX przeznaczone dla lekarza powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Udokumentowanie rozpoznania ciężkiego pierwotnego niedoboru IGF-1.
- Edukacja pacjenta dotycząca objawów i leczenia hipoglikemii, w tym wstrzyknięcie glukagonu.
- Poinformowanie rodziców o korzyściach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego INCRELEX w odniesieniu do podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworów łagodnych i złośliwych.
- Produkt INCRELEX jest przeciwwskazany w przypadku **aktywnego procesu nowotworowego lub jego podejrzenia bądź jakiegokolwiek schorzenia, obecnie lub w wywiadzie, które zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego lub złośliwego**. Jeśli wystąpią objawy choroby nowotworowej leczenie należy definitywnie przerwać.
- Udokumentowanie oceny wywiadu chorobowego pacjenta oraz czynników ryzyka wystąpienia nowotworu w celu upewnienia się, że wykluczono przeciwwskazania.
- Poinformowanie rodziców o konieczności prowadzenia obserwacji dziecka w kierunku wystąpienia jakichkolwiek nowych narośli bądź objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które potencjalnie mogą wiązać się z wystąpieniem nowotworu łagodnego lub złośliwego oraz o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o swoich podejrzeniach.
- Zapobieganie przedawkowaniu poprzez ścisłe przestrzeganie informacji podanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz kontrolowanie skutków przedawkowania poprzez przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki.
- Wykluczenia możliwych powikłań lub rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, należy okresowo oraz w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, przeprowadzać badanie laryngologiczne (uszu, nosa i gardła).
- Wykonywanie rutynowego badania dna oka na początku i okresowo podczas leczenia a także w przypadku wystąpienia objawów klinicznych.
- Produkt INCRELEX jest przeciwwskazany w przypadku aktywnego procesu nowotworowego lub jego podejrzenia. Jeśli wystąpią objawy choroby nowotworowej, leczenie należy przerwać.
- U pacjentów w okresie szybkiego wzrostu może dojść do złuszczenia głowy kości udowej i progresji skoliozy. Podczas leczenia produktem INCRELEX wyżej wymienione stany powinny być monitorowane.
- Należy poinformować rodziców i pacjentów o możliwości ogólnoustrojowych reakcji alergicznych oraz, w razie ich wystąpienia, o konieczności przerwania leczenia i uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej.
- Informacja o immunogenności.

Informacje na temat produktu INCRELEX przeznaczone dla pacjenta powinny zawierać następujące dane:

- Produkt INCRELEX należy podawać na krótko przed lub po posiłku lub przekąsce, ponieważ może on wywierać insulinopodobny efekt hipoglikemiczny.
- Objawy hipoglikemii. Instrukcje dotyczące leczenia hipoglikemii. Rodzice i opiekunowie powinni zawsze upewnić się, że dziecko ma przy sobie źródło cukru. Instrukcje podawania glukagonu w przypadku wystąpienia ciężkiej hipoglikemii.
- Nie należy podawać produktu INCRELEX, jeśli pacjent nie może przyjmować pokarmów drogą doustną, niezależnie od przyczyny. Jeśli jedna lub więcej dawek produktu INCRELEX zostało pominiętych, nie należy w celu uzupełnienia stosować dawki podwójnej.
- Na początku leczenia produktem INCRELEX, szczególnie do czasu ustalenia dobrze tolerowanej dawki leku, w ciągu 2 - 3 godzin po podaniu dawki pacjentowi powinni unikać wszelkich czynności wysokiego ryzyka (takich jak forsowny wysiłek).
- Pacjenci lub rodzice powinni niezwłocznie poinformować lekarza o podejrzeniu wystąpienia nowotworu łagodnego lub złośliwego u pacjenta.
- Instrukcje dotyczące zmiany miejsc kolejnych wstrzyknięć w celu uniknięcia rozwoju lipohipertrofii.
- Instrukcje dotyczące zgłoszenia wystąpienia lub nasilenia chrapania po rozpoczęciu leczenia produktem INCRELEX, co może wskazywać na powiększenie migdałków podniebiennych i(lub) migdałka gardłowego.
- Zgłoszenie lekarzowi wystąpienia silnego bólu głowy z zaburzeniem ostrości wzroku, nudnościami i wymiotami.
- Zgłoszenie lekarzowi, w celu wykonania badania, wystąpienia utykania, bólu biodra lub kolana.

Dodatkowo dołączony będzie poradnik dotyczący dawkowania oraz przelicznik dawek do użytku zarówno przez lekarza, jak i pacjentów. Zawierają one informacje na temat indywidualnego zwiększania dawek i w konsekwencji zmniejszenia ryzyka błędów w leczeniu i hipoglikemii.

E. SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania mekaserminy zapoczątkowanego we wczesnej fazie dzieciństwa i kontynuowanego w wieku dorosłym podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa (Global Increlex Patient Registry).	Nie dotyczy, roczne raporty z badania będą składane wraz z coroczną ponowną oceną

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INCRELEX 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
mekasermina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 10 mg mekaserminy.
Każda fiolka zawiera 40 mg mekaserminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: alkohol benzylowy, sodu chlorek, polisorbat 20, kwas octowy lodowaty, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań.

W celu uzyskania dalszych informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

Jedna 4 ml fiolka wielokrotnego użytku.
40mg/4ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/402/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INCRELEX

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

INCRELEX 10 mg/ml do wstrzykiwań
mekasermina
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40mg/4ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

INCRELEX 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań Mekasermina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest INCRELEX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INCRELEX
3. Jak stosować INCRELEX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać INCRELEX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest INCRELEX i w jakim celu się go stosuje

- INCRELEX jest płynem, który zawiera mekaserminę, która jest wytworzonym przez człowieka insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (IGF-1), podobnym do IGF-1 wytwarzanego w organizmie człowieka.
- Jest on stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat o bardzo niskim jak na swój wiek wzroście, dlatego że ich organizm nie wytwarza wystarczającej ilości IGF-1. Stan ten nazywany jest pierwotnym niedoborem IGF-1.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku INCRELEX

Kiedy nie stosować leku INCRELEX

- jeżeli aktualnie występuje guz lub narośl o charakterystyce nowotworowej lub nienowotworowej
- jeżeli nowotwór wystąpił w przeszłości
- jeżeli występują choroby, które mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka
- jeżeli pacjent ma uczulenie na mekaserminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- u wcześniaków i noworodków, ponieważ zawiera alkohol benzylowy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym INCRELEX istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia guzów i narośli (zarówno nowotworowych, jak i nienowotworowych). W przypadku wystąpienia nowej narośli, zmiany skórnej bądź jakiegokolwiek niespodziewanych objawów w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza, ponieważ mekasermina może odgrywać rolę w powstawaniu zmian nowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania leku INCRELEX należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- jeżeli pacjent ma skrzywienie kręgosłupa (skoliozę). Należy kontrolować, czy nie doszło do pogłębienia skoliozy.
- jeżeli pacjent utyka lub ma ból biodra lub kolana.
- jeżeli pacjent ma powiększone migdałki (przerost migdałków). Należy przeprowadzać okresowe badania.
- jeżeli pacjent ma cechy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego takie jak zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i (lub) wymioty należy poszukać porady lekarza.
- jeżeli pacjent ma miejscową reakcję alergiczną w miejscu podania lub uogólnioną reakcją na lek INCRELEX. Należy jak najszybciej powiadomić lekarza, jeżeli u pacjenta pojawiła się miejscowa wysypka. Należy zwrócić się po natychmiastową pomoc lekarską w przypadku wystąpienia uogólnionej reakcji alergicznej (pokrzywka, trudności w oddychaniu, osłabienie lub zapaść, bądź ogólne złe samopoczucie).
- jeżeli pacjent zakończył okres wzrastania (płytki chrzęstne są zamknięte). W tym przypadku INCRELEX nie może pomóc we wzroście i nie powinien być stosowany.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Stosowanie tego leku nie zostało przebadane u dzieci w wieku poniżej 2 lat i w związku z tym nie zaleca się stosowania tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek INCRELEX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza zwłaszcza o przyjmowaniu insuliny lub innych leków przeciwcukrzycowych. W przypadku tych leków może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W przypadku ciąży, karmienia piersią lub planowania ciąży przed zastosowaniem leku należy zasięgnąć porady lekarza.

Zaleca się uzyskanie ujemnego wyniku próby ciążowej u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mekaserminą. Zaleca się również, by wszystkie kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednią metodę antykoncepcji w czasie leczenia.

W przypadku ciąży stosowanie mekaserminy należy przerwać.

Nie należy podawać mekaserminy matkom karmiącym piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mekasermina może powodować hipoglikemię (bardzo częste działanie niepożądane, patrz punkt 4), która może upośledzić zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może zmniejszyć się zdolność do koncentracji i reagowania.

Na początku leczenia produktem INCRELEX, szczególnie do czasu określenia dobrze tolerowanej dawki leku, która nie powoduje działań niepożądanych, przy których te czynności są ryzykowne, w ciągu 2-3 godzin po podaniu dawki pacjentowi powinni unikać wszelkich czynności wysokiego ryzyka (np. prowadzenia samochodu).

INCRELEX zawiera alkohol benzyłowy oraz sól

INCRELEX zawiera alkohol benzyłowy jako środek konserwujący, który może powodować objawy toksyczności oraz rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci do 3-go roku życia.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować INCRELEX

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 0,04 do 0,12 mg/kg masy ciała podawana dwa razy na dobę. Patrz "Instrukcja stosowania" na końcu tej ulotki.

INCRELEX należy wstrzykiwać tuż pod skórę przed lub po posiłku lub przekąsce, ponieważ może wywierać insulinopodobny efekt hipoglikemiczny i w ten sposób zmniejszać stężenia cukru we krwi (patrz hipoglikemia w punkcie 4). Nie należy podawać dawki produktu INCRELEX, jeśli pacjent z jakichkolwiek przyczyn nie może jeść. Nie należy w celu uzupełnienia pominiętej dawki stosować dawki podwójnej. Następną dawkę powinna być podana zgodnie z zaleceniem, z posiłkiem lub przekąską.

INCRELEX należy wstrzykiwać płytko podskórną w górną część ramienia, górną część nogi (udo), okolice żołądka (brzuch) lub pośladki. Nigdy nie należy wstrzykiwać dożylnie lub domięśniowo. Przy każdej iniekcji należy zmieniać miejsce wkłucia.

Do użytku nadaje się tylko INCRELEX przejrzysty i bezbarwny.

Leczenie mekaserminą jest leczeniem długotrwałym. Gdy potrzebna jest dodatkowa informacja należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu INCRELEX

Mekasermina, podobnie jak insulina może obniżać stężenie cukru we krwi (patrz hipoglikemia w punkcie 4).

Jeśli doszło do wstrzyknięcia większej dawki produktu INCRELEX niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Ostre przedawkowanie może prowadzić do hipoglikemii (niskiego poziomu cukru we krwi). Leczenie ostrego przedawkowania mekaserminy powinno być ukierunkowane na odwrócenie hipoglikemii. Wskazane jest spożycie zawierających cukier płynów lub pokarmów. Jeśli pacjent nie jest na tyle przytomny lub świadomy, aby wypić słodzony płyn do przeciwdziałania niskiemu stężeniu cukru we krwi może być konieczne domięśniowe wstrzyknięcie glukagonu. Zostaniecie Państwo poinstruowani przez lekarza lub pielęgniarkę jak podawać wstrzyknięcie glukagonu.

Długotrwałe przedawkowanie może skutkować powiększeniem niektórych części ciała (np. rąk, stóp, części twarzy) lub prowadzić do nadmiernego wzrostu całego ciała. Jeśli podejrzewane jest długotrwałe przedawkowanie leku, natychmiast należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania produktu INCRELEX

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli dawka została pominięta, kolejna dawka nie powinna być zwiększana w celu wyrównania. Następną dawkę powinna być podana zgodnie z zaleceniem, z posiłkiem lub przekąską.

Przerwanie stosowania produktu INCRELEX

Przerwanie lub przedwczesne zakończenie leczenia mekaserminą może zmniejszyć skuteczność terapii wzrastania. Przed zakończeniem leczenia należy skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie możliwe działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej działaniami niepożądanymi występującymi w wyniku stosowania mekaserminy są: niskie stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), wymioty, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, zapalenie ucha środkowego. W czasie leczenia produktem INCRELEX zgłaszano także ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów, należy zapoznać się z uwagami dotyczącymi danego działania niepożądanego wymienionego w poniższych sekcjach.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Guzy nowotworowe i nienowotworowe

Odnotowano zwiększenie częstości występowania guzów nowotworowych i nienowotworowych u pacjentów leczonych produktem leczniczym INCRELEX. Ryzyko wystąpienia takich zmian może być większe, jeśli produkt leczniczy INCRELEX jest stosowany w leczeniu choroby innej niż wymieniona w punkcie 1. lub w dawce większej niż zalecana w punkcie 3.

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja)

Pokrzywka uogólniona, trudności w oddychaniu, zawroty głowy, obrzęk twarzy i (lub) gardła były zgłaszane po zastosowaniu mekaserminy. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać stosowanie produktu INCRELEX i szukać pilnej pomocy medycznej. Obserwowano również miejscowe reakcje alergiczne w miejscu podania leku (świąd, pokrzywka).

Wypadanie włosów (łysienie)

Zgłaszano przypadki wypadania włosów po zastosowaniu mekaserminy.

Bardzo często (występują u więcej niż 1 osoby na 10)

Niski poziom cukru we krwi (hipoglikemia)

Mekasermina może zmniejszać stężenia cukru we krwi. Objawami niskiego stężenia cukru we krwi są: zawroty głowy, uczucie zmęczenia, niepokój, głód, drażliwość, trudności z koncentracją, poty, nudności i szybkie lub nieregularne bicie serca.

Ciężka hipoglikemia może spowodować utratę przytomności, drgawki lub zgon. W przypadku wystąpienia drgawek lub utraty przytomności należy natychmiast przerwać stosowanie produktu INCRELEX i szukać pilnej pomocy medycznej.

W przypadku stosowania produktu INCRELEX, należy unikać udziału we wszelkich czynnościach wysokiego ryzyka (forsowny wysiłek) w ciągu 2-3 godzin po podaniu iniekcji produktu INCRELEX, szczególnie na początku leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem INCRELEX lekarz lub pielęgniarka udzieli informacji jak leczyć hipoglikemię. Należy zawsze mieć przy sobie źródło cukru, takie jak sok pomarańczowy, żel glukozowy, cukierek lub mleko, dostępne w przypadku pojawienia się hipoglikemii. W przypadku ciężkiej hipoglikemii, jeśli pacjent nie reaguje i nie może wypić słodzonego płynu, powinien otrzymać wstrzyknięcie glukagonu. Zostaniecie Państwo poinstruowani przez lekarza lub pielęgniarkę jak podawać wstrzyknięcie glukagonu. Po wstrzyknięciu glukagon podnosi poziom cukru we krwi. Ważne jest, aby pacjent stosował zrównoważoną dietę obejmującą, oprócz pokarmów zawierających cukier, także białko i tłuszcze na przykład mięso i sery.

Hipertrofia (przerost tkanki w miejscu wstrzyknięcia) oraz zasinienie w miejscu wstrzyknięcia
Reakcji tej można uniknąć zmieniając za każdym razem miejsce wkłucia (rotacja miejsc wkłucia).

Układ pokarmowy

W trakcie stosowania mekaserminy występowały wymioty i ból w górnej części brzucha.

Zakażenia

U dzieci leczonych mekaserminą obserwowano zakażenia ucha środkowego.

Układ mięśniowo-szkieletowy

W trakcie stosowania mekaserminy występowały bóle stawów i bóle w kończynach.

Układ nerwowy

W trakcie stosowania mekaserminy występował ból głowy.

Często (występują nie częściej niż u 1 osoby na 10)

Drgawki

W trakcie stosowania mekaserminy obserwowano wystąpienie drgawek (napady) .

W trakcie stosowania mekaserminy raportowano zawroty głowy i drżenie.

Zaburzenia sercowe

W trakcie stosowania mekaserminy raportowano przyspieszenie bicia serca oraz nieprawidłowe dźwięki serca.

Zwiększenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia)

Zaobserwowano również zwiększenie stężenia glukozy w trakcie leczenia mekaserminą.

Powiększone migdałki/przerost migdałka gardłowego

Stosowanie mekaserminy może prowadzić do powiększenia migdałków/przerostu migdałka gardłowego. Niektórymi objawami powiększonych migdałków/przerostu migdałka gardłowego są: chrapanie, trudności w oddychaniu lub połykaniu, bezdech senny (stan, w którym dochodzi do krótkotrwałego zatrzymania oddechu podczas snu) lub gromadzenie się płynu w uchu środkowym, jak również infekcje ucha. Bezdech senny może prowadzić do nadmiernej senności w dzień. Jeśli objawy te są niepokojące należy powiadomić lekarza. Lekarz powinien przeprowadzać regularne badania migdałków/migdałka gardłowego pacjenta.

Powiększenie grasicy

W trakcie stosowania mekaserminy obserwowano powiększenie grasicy (wyspecjalizowany narząd w układzie odpornościowym).

Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego

W trakcie stosowania mekaserminy może być obserwowany przez lekarza lub optyka obrzęk tylnej części oka (w związku ze zwiększonym ciśnieniem w mózgu).

Niedosłuch (utrata słuchu)

W trakcie stosowania mekaserminy obserwowano niedosłuch (utrata słuchu), ból ucha oraz płyn w uchu środkowym. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli wystąpią problemy ze słuchem.

Nasilenie skoliozy (spowodowane gwałtownym wzrastaniem)

Jeśli pacjent ma skoliozę, należy często przeprowadzać badanie sprawdzające czy nie powiększa się krzywizna kręgosłupa. W trakcie leczenia mekaserminą, obserwowano również ból mięśni.

Układ rozrodczy

W trakcie stosowania mekaserminy obserwowano powiększenie piersi.

Układ pokarmowy

W czasie leczenia mekaserminą mogą wystąpić bóle brzucha.

Zmiany w obrębie skóry i włosów

W czasie leczenia mekaserminą może wystąpić pogrubienie skóry, pojawić się znamiona lub nienormalny wygląd włosów.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszane w trakcie stosowania produktu INCRELEX reakcje obejmują ból, podrażnienie, krwawienie, zaczerwienienie i twardnienie. Reakcji w miejscu wstrzyknięcia można uniknąć zmieniając za każdym razem miejsce wkłucia (rotacja miejsc wkłucia).

Niezbyt często (występują nie częściej niż u 1 osoby na 100)

Zwiększone ciśnienie w mózgu (nadciśnienie wewnątrzczaszkowe)

INCRELEX może czasami spowodować przemijający wzrost ciśnienia w obrębie mózgu. Objawy nadciśnienia śródczaszkowego mogą obejmować zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i (lub) wymioty. W razie wystąpienia któregoś z tych objawów należy powiadomić lekarza. Lekarz może sprawdzić, czy występuje nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Jeżeli tak, lekarz może zdecydować o czasowym zmniejszeniu dawek lub przerwaniu leczenia mekaserminą. Po ustąpieniu epizodu leczenie mekaserminą może być wznowione.

Zaburzenia pracy serca

W trakcie stosowania mekaserminy u niektórych pacjentów badanie USG serca (echokardiogram) wykazało powiększenie mięśnia sercowego oraz nieprawidłowości w funkcjach zastawek. Lekarz może wykonać echokardiogram przed rozpoczęciem, w trakcie oraz po zakończeniu stosowania mekaserminy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas stosowania leku INCRELEX zgłaszano występowanie reakcji obejmujących wysypkę, obrzęk oraz tłuszczowe zgrubienia. Reakcji w miejscu wstrzyknięcia można uniknąć zmieniając miejsce wkłucia przy każdym kolejnym wstrzyknięciu (rotacja miejsca podania).

Zwiększenie masy ciała

W trakcie stosowania mekaserminy obserwowano zwiększenie masy ciała.

Inne niezbyt częste działania niepożądane związane z leczeniem mekaserminą to depresja, nerwowość.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać INCRELEX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym użyciu fiolka może być przechowywana przez maksymalnie 30 dni w temperaturze od 2°C to 8°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera INCRELEX

- Substancją czynną leku jest mekasermina. Jeden ml zawiera 10 mg mekaserminy. Każda fiolka zawiera 40 mg mekaserminy.

- Pozostałe składniki to: alkohol benzylowy, sodu chlorek, polisorbit 20, kwas octowy lodowaty, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „INCRELEX zawiera alkohol benzylowy oraz sól”).

Jak wygląda INCRELEX i co zawiera opakowanie

INCRELEX jest bezbarwnym do lekko żółtego i przejrzystym do lekko opalizującego roztworem do iniekcji (wstrzyknięcia) dostarczanym w szklanych fiolkach, zamkniętych korkiem i zapieczętowanych. Fiolka zawiera 4 ml roztworu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

Instrukcja stosowania

INCRELEX należy podawać z użyciem sterylnych jednorazowych strzykawk oraz igieł do iniekcji, które mogą być przekazane przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Należy używać strzykawk o wystarczająco małej pojemności tak, aby dostatecznie dokładnie nabrać z fiolki zleconą dawkę.

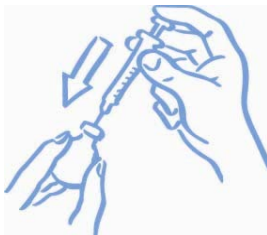
Przygotowanie dawki

1. Przed przygotowaniem iniekcji produktu INCRELEX należy umyć ręce.
2. Każdorazowo do podania dawki należy użyć nowej jednorazowej igły i strzykawki. Igieł i strzykawk nie należy używać ponownie. Należy je usunąć w odpowiedni sposób do pojemnika na przedmioty ostre (takiego jak pojemnik na materiały będące zagrożeniem biologicznym), pojemnika z twardego plastiku (takiego jak butelka po detergentach) lub pojemnika metalowego (takiego jak pusta puszka po kawie). **Nigdy** nie należy używać igieł i strzykawk po kimś.
3. Należy upewnić się, że roztwór jest przejrzysty i bezbarwny. Nie należy używać po upływie terminu ważności (zamieszczonego na etykiecie po EXP, oznaczającego ostatni dzień podanego miesiąca) lub, jeżeli roztwór jest mętny lub widoczne są cząsteczki. W przypadku zamarznięcia fiolki, należy ją wyrzucić. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.
4. W przypadku użycia nowej fiolki należy usunąć kapturek ochronny. Nie należy usuwać gumowego korka.
5. Przetrzeć gumowy korek fiolki wacikiem z alkoholem, aby uniknąć skażenia fiolki drobnoustrojami, które mogłyby zostać wprowadzone podczas wielokrotnego nakłuwania igłą (patrz rycina 1).



Rycina 1: Przetrzeć korek alkoholem

6. Przed wprowadzeniem igły do fiolki, odciągnąć tłoczek, aby naciągnąć do strzykawki powietrza o objętości równej przepisanej dawce. Wkłuć igłę przez gumowy korek fiolki i nacisnąć tłoczek, aby wstrzyknąć powietrze do fiolki (patrz rycina 2).



Rycina 2:
Wstrzyknąć powietrze
do fiolki

7. Obrócić fiolkę do góry dnem razem z wkłutą strzykawką. Pewnie przytrzymać strzykawkę i fiolkę (patrz rycina 3).

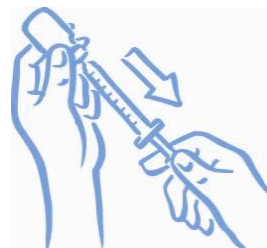


Rycina 3: Przygotować
się do nabrania leku

8. Upewnić się, że końcówka igły jest zanurzona w płynie (patrz rycina 4). Pociągnąć tłoczek tak, aby nabrać do strzykawki prawidłową dawkę (patrz rycina 5).



Rycina 4: Końcówka zanurzona w płynie



Rycina 5: Nabrać prawidłową dawkę

9. Przed wyciągnięciem igły z fiolki, sprawdzić czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeżeli w strzykawce są bąbelki, należy przytrzymać fiolkę oraz strzykawkę z igłą pionowo i postukać w bok strzykawki aż bąbelki popłyną ku górze. Usunąć bąbel naciskając tłoczek i naciągnij płyn ponownie, aż do uzyskania prawidłowej dawki (patrz rycina 6).



Rycina 6: Usunąć bąbelki powietrza i napełnić ponownie strzykawkę

10. Usunąć igłę z fiolki i wymienić osłonkę. Igła nie powinna niczego dotknąć. Iniekcja jest gotowa do podania (patrz rycina 7).



Rycina 7: Iniekcja gotowa

Wstrzyknięcie dawki:

Wstrzyknąć INCRELEX zgodnie z pouczeniem lekarza.

Nie należy wstrzykiwać leku, jeżeli nie ma możliwości zjedzenia czegoś w krótkim czasie przed lub po zastrzyku.

1. Wybrać miejsce wstrzyknięcia – ramię, udo, pośladek lub brzuch (patrz poniżej). Miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane przy każdym zastrzyku (zmieniaj miejsca wstrzyknięcia).



Ramię



Udo



Pośladek



Brzuch

2. Do oczyszczenia skóry w miejscu planowanego zastrzyku należy użyć alkoholu lub wody i mydła. Przed zrobieniem zastrzyku miejsce wstrzyknięcia powinno być suche.

3. Złapać delikatnie fałd skóry. Wprowadzić igłę tak, jak pokazał to lekarz. Puścić skórę (patrz rycina A).



Rycina A: Złapać delikatnie fałd skóry i wykonać zastrzyk zgodnie z instrukcją

4. Powoli naciskać tłoczek strzykawki do końca, upewniając się, że wstrzyknięty został cały płyn. Wyciągnąć igłę i delikatnie przez kilka sekund ucisnąć miejsce wkłucia gazikiem lub wacikiem. **Nie pocierać** (patrz rycina B).



Rycina B: Ucisnąć (nie pocierać) gazikiem lub wacikiem

5. Wyrzucić igłę i strzykawkę postępując zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie nakładać ponownie osłonki na igłę. Zużyte igła i strzykawka powinny być umieszczone w pojemniku na przedmioty ostre (takim jak pojemnik na materiały będące zagrożeniem biologicznym), pojemniku z twardego plastiku (takim jak butelki po detergentach) lub pojemniku metalowym (takim jak pusta puszka po kawie). Pojemniki takie muszą zostać zabezpieczone i usunięte w odpowiedni sposób, określony przez lekarza.