

BILAGA I  
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

INCRELEX 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg mekasermin\*.

Varje injektionsflaska på 4 ml innehåller 40 mg mekasermin\*.

\*Mekasermin är en rekombinant human insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1), som framställts med DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 9 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Vattenaktig, klar och färglös lösning.

## 4. Kliniska UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

För långtidsbehandling vid tillväxtstörningar hos barn och ungdomar från 2 till 18 år med svår primär brist på insulinliknande tillväxtfaktor-1 (primär IGF-1-brist).

Svår primär IGF-1-brist definieras genom:

- Tillväxtstörning (längd SDS  $\leq -3,0$ ) och
- basala IGF-1-nivåer under 2,5:e percentilen för ålder och kön och
- tillräcklig tillväxthormoninsöndring.
- Sekundära former av IGF-1-brist såsom undernäring, hypotyroidism eller kronisk behandling med farmakologiska doser av antiinflammatoriska steroider måste uteslutas.

Svår primär IGF-1-brist innefattar patienter med mutationer i GH-receptorn (GHR), post-GHR-signalväg eller IGF-1-gendefekter. Patienterna har inte GH-brist och kan därför inte förväntas svara tillfredsställande på exogen tillväxthormonbehandling. I vissa fall, när detta bedöms nödvändigt, kan ett IGF-1-genereringstest genomföras för att bekräfta diagnosen.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med mekasermin bör förskrivas av läkare som har erfarenhet av diagnos och vård av patienter med tillväxtsjukdomar.

Dosering

Dosen bör anpassas individuellt för varje patient. Rekommenderad startdos för mekasermin är 0,04 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen givet som subkutan injektion. Om inga signifikanta biverkningar uppstår under minst en vecka kan dosen höjas i steg om 0,04 mg/kg till maximal dos på 0,12 mg/kg två gånger dagligen. Doser på mer än 0,12 mg/kg två gånger dagligen har inte utvärderats hos barn med svår primär IGF-1-brist.

Om den rekommenderade dosen inte tolereras av patienten kan behandling med lägre dos övervägas. Behandlingsresultatet ska utvärderas baserat på tillväxthastigheten. Den lägsta dos som förknippades med väsentlig tillväxtökning på individuell basis är 0,04 mg/kg givet två gånger dagligen.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för mekasermin för barn under 2 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga. Detta läkemedel kan därför inte rekommenderas för barn under 2 år.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns endast begränsade data för mekasermins farmakokinetik hos barn med nedsatt leverfunktion och samtidig svår primär IGF-1-brist. Det rekommenderas att dosen bestäms individuellt för varje patient (se ”Dosering”).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns endast begränsade data för mekasermins farmakokinetik hos barn med nedsatt njurfunktion och samtidig svår primär IGF-1-brist. Det rekommenderas att dosen bestäms individuellt för varje patient (se ”Dosering”).

#### Administreringssätt

INCRELEX ska injiceras som subkutan injektion strax före eller efter en måltid eller mellanmål. Om hypoglykemi förekommer med rekommenderade doser, trots tillräckligt födointag, ska dosen reduceras. Om patienten av någon anledning inte kan äta ska detta läkemedel inte ges. Dosen av mekasermin får aldrig ökas för att kompensera för en eller flera överhoppade doser.

Injektionsställena bör bytas till olika ställen vid varje injektion.

INCRELEX ska inte administreras intravenöst.

##### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Lösningen skall vara klar omedelbart efter uttag ur kylskåp. Om lösningen är oklar eller innehåller partiklar får den inte injiceras.

INCRELEX ska administreras med sterila sprutor och injektionsnålar för engångsbruk. Sprutorna ska ha tillräckligt liten volym så att den förskrivna dosen kan dras från injektionsflaskan med rimlig noggrannhet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv eller misstänkt neoplasi. Behandlingen måste avbrytas om tecken på neoplasi utvecklas.

Då INCRELEX innehåller bensylalkohol, får det inte ges till prematura spädbarn eller nyfödda.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Sköldkörtelstörningar och näringsbrist ska åtgärdas innan behandling med mekasermin påbörjas.

Mekasermin är inte ett substitut för tillväxthormonbehandling.

Mekasermin får inte användas som tillväxtfrämjande medel hos patienter med slutna epifyser.

Mekasermin ska injiceras strax före eller efter en måltid eller mellanmål, eftersom det kan ha insulinliknande hypoglykemiska effekter. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av yngre barn, barn med hypoglykemi i anamnesen och barn med oregelbundet födointag. Patienter bör undvika att delta i några högriskaktiviteter inom 2–3 timmar efter dosering, speciellt i början av behandlingen med mekasermin, tills en vältolererad dos av INCRELEX har fastställts. Om en person med svår hypoglykemi är medvetlös eller på annat sätt oförmögen att inta föda normalt, kan injektion av glukagon vara nödvändig. Personer med en anamnes på svåra hypoglykemier ska ha glukagon tillgängligt. Vid den initiala förskrivningen bör läkaren informera föräldrarna om tecken, symtom och behandling av hypoglykemi, inklusive injektion av glukagon.

Dosen av insulin och/eller andra hypoglykemiska läkemedel kan behöva minskas för diabetespatienter som använder detta läkemedel.

Ekokardiogram rekommenderas före start av mekaserminbehandling hos alla patienter. Patienter som avslutar behandling ska också undersökas med ekokardiogram. Patienter med avvikande ekokardiogram eller kardiovaskulära symtom ska följas regelbundet med ekokardiogram.

Hypertrofi av lymfkörtelvävnad (t.ex. tonsillerna), som associeras med komplikationer som snarkning, apné och kronisk vätskeansamling i mellanörat, har rapporterats vid användningen av detta läkemedel. Patienten bör undersökas regelbundet för att utesluta sådana möjliga komplikationer eller för att initiera lämplig behandling när kliniska symtom förekommer.

Intrakraniell hypertension med papillödem, synförändringar, huvudvärk, illamående och/eller kräkning har rapporterats hos patienter som behandlats med mekasermin, vilket också har rapporterats vid terapeutisk behandling med tillväxthormon. Tecken och symtom på intrakraniell hypertension försvann efter att doseringen avbröts. Oftalmoskopisk undersökning rekommenderas i början av och regelbundet under behandlingen med mekasermin samt vid förekomst av kliniska symtom.

Förskjutning i övre femurepifys (som potentiellt kan leda till avaskulär nekros) och försämring av skolios kan förekomma hos patienter som genomgår snabb tillväxt. Dessa tillstånd och andra symtom och tecken, som är kända för att associeras med tillväxthormonbehandling i allmänhet, bör övervakas under behandling med mekasermin. Patienter som börjar halta eller klagar över höft- eller knäsmärta ska undersökas.

I klinisk användning hos patienter som behandlats med INCRELEX har fall av överkänslighet, urtikaria, klåda och erytem rapporterats. Dessa har observerats både systemiskt och/eller lokalt på injektionsstället. Ett fåtal rapporterade fall uppvisade tecken på anafylaxi som krävde sjukhusinläggning. Föräldrar och patienter bör informeras om att sådana reaktioner är möjliga och att om en systemisk allergisk reaktion uppstår bör behandlingen avbrytas och läkare omedelbart kontaktas.

Behandlingen bör omprövas om patienten inte svarat efter ett år.

Personer som får allergiska reaktioner vid injektion av IGF-1, har oväntat höga nivåer av IGF-1 i blod efter injektion eller som inte uppvisar ett tillväxtsvar utan identifierad orsak, kan ha utvecklat ett antikroppssvar på injicerat IGF-1. Detta kan bero på utvecklingen av anti-IGF-1 IgE, persisterande antikroppar eller neutraliserande antikroppar. I sådana fall bör antikroppstestning övervägas.

### Hjälpämnen

INCRELEX innehåller 9 mg/ml bensylalkohol som konserveringsmedel.

Bensylalkohol kan ge toxiska och anafylaktoida reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per flaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Dosering av insulin och/eller läkemedel mot hypoglykemi kan behöva reduceras (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor / Preventivmedel för män och kvinnor

Negativt graviditetstest rekommenderas för alla fertila kvinnor innan behandling med mekasermin påbörjas. Alla fertila kvinnor rekommenderas att använda tillförlitlig preventivmetod under behandlingen.

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av mekasermin i gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Detta läkemedel bör inte användas under graviditet om detta inte är absolut nödvändigt.

##### Amning

Amning rekommenderas inte under behandling med INCRELEX eftersom det inte finns tillräckligt med information om mekasermin utsöndras i bröstmjolk.

##### Fertilitet

Mekasermin har testats i en teratologisk studie på råttor där inga effekter på foster visades vid doser upp till 16 mg/kg (20 gånger maximalt rekommenderad dos för människa (MRHD) baserat på kroppsytan) och i en teratologisk studie på kaniner där inga effekter på foster visades vid doser på 0,5 mg/kg (2 gånger av MRHD baserat på kroppsytan). Mekasermin har ingen effekt på fertilitet hos råttor då intravenösa doser på 0,25, 1 och 4 mg/dag har använts (upp till 4 gånger av klinisk dos med MRHD baserat på arean under koncentrationskurvan (AUC)).

Effekten av mekasermin på det ofödda barnet har inte studerats. Därför finns otillräcklig medicinsk information för att bestämma om det föreligger signifikant risk för foster. Inga studier med mekasermin har utförts på ammande mödrar. INCRELEX bör inte ges till gravida eller ammande kvinnor. Negativt graviditetstest och tillförlitlig preventivmetod krävs för alla premenopausala kvinnor som behandlas med INCRELEX.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

INCRELEX kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner i händelse av en hypoglykemisk episod. Hypoglykemi är en mycket vanlig biverkan.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsdata har tagits från totalt 413 patienter i kliniska studier med svår primär IGF-1-brist. Data har också samlats från källor efter marknadsföring.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna från de kliniska studierna var huvudvärk (44%), hypoglykemi (28%), kräkningar (26%), hypertrofi på injektionsstället (17%) och otitis media (17%).

Intrakraniell hypertension/ökat intrakraniellt tryck förekom hos 4 (0,96%) av patienterna i de kliniska studierna och förekom hos 7-9 år gamla tidigare obehandlade patienter.

I kliniska studier för andra indikationer, sammanlagt omkring 300 patienter, rapporterades lokala och/eller systemiska överkänslighetsreaktioner hos 8% av patienterna. Det förekom också rapporter om systemisk överkänslighetsreaktion från användning efter marknadsföring, varav några fall indikerade anafylaxi. Även rapporter om lokala allergiska reaktioner har inkommit efter marknadsföring.

Vissa patienter kan utveckla antikroppar mot mekasermin. Ingen tillväxtminskning sågs till följd av utvecklingen av antikroppar.

### Biverkningstabell

Tabell 1 visar mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) biverkningar, som inträffade i kliniska prövningar. Biverkningarna anges efter fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgruppering. Ytterligare biverkningar har identifierats vid användning efter godkännande av INCRELEX. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av obestämd storlek är det inte möjligt att tillförlitligt beräkna frekvensen (ingen känd frekvens).

**Tabell 1: Biverkningar**

Systemorganklass	Biverkningar observerade i kliniska studier	Biverkningar observerade efter marknadsföring
Blodet och lymfsystemet	<u>Vanliga</u> : Tymushypertrofi	
Immunsystemet		<u>Ingen känd frekvens</u> : Systemisk överkänslighet (anafylaxi, generell urtikaria, angioödem, dyspné), lokal allergisk reaktion på injektionsstället (pruritus, urtikaria)
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> : Hypoglykemi <u>Vanliga</u> : Hypoglykemisk kramp, hyperglykemi	
Psykiska störningar	<u>Mindre vanliga</u> : Depression, nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> : Huvudvärk <u>Vanliga</u> : Kramp, yrsel, tremor <u>Mindre vanliga</u> : Godartad intrakraniell hypertension	
Ögon	<u>Vanliga</u> : Papillödem	
Öron- och balansorgan	<u>Mycket vanliga</u> : Otitis media <u>Vanliga</u> : Hypoakusis, öronsmärta, utgjutning i mellanörat	
Hjärtat	<u>Vanliga</u> : Hjärtblåsljud, takykardi <u>Mindre vanliga</u> : Hjärtförstoring, kammarhypertrofi, mitralisklaffinsufficiens, trikuspidalklaffinsufficiens	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Vanliga</u> : Sömnapné, körtelhypertrofi, tonsillhypertrofi, snarkning	

Systemorganklass	Biverkningar observerade i kliniska studier	Biverkningar observerade efter marknadsföring
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> : Kräkningar, smärta i övre buken <u>Vanliga</u> : buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> : Hudhypertrofi, onormal hårstruktur	<u>Ingen känd frekvens</u> : Alopeci
Muskeloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> : Artralgi, extremitetsmärta <u>Vanliga</u> : Skolios, myalgi	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> : Melanocytnus	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Vanliga</u> : Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> : Hypertrofi vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället <u>Vanliga</u> : Smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället <u>Mindre vanliga</u> : Utslag vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, lipohypertrofi	
Undersökningar	<u>Mindre vanliga</u> : Viktökning	
Kirurgiska och medicinska åtgärder	<u>Vanliga</u> : Inläggande av rör i örat	

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Systemisk / lokal överkänslighet

##### *Kliniska studier*

I kliniska studier för andra indikationer, sammanlagt omkring 300 patienter, rapporterades lokala och/eller systemiska överkänslighetsreaktioner hos 8% av patienterna. Samtliga fall var milda eller måttliga i svårighetsgrad och inget fall var allvarligt.

##### *Rapporter efter marknadsföring*

Systemisk överkänslighet inkluderade symptom som anafylaxi, generaliserad urtikaria, angioödem, dyspné. Symtomen vid anafylaxi inkluderade nässelutslag, angioödem och dyspné. Några patienter behövde sjukhusvård. Vid upprepad administrering återkom inte symtomen hos alla patienter. Det rapporterades även lokala allergiska reaktioner på injektionsstället. Typiska för dessa var klåda och urtikaria.

#### Hypoglykemi

115 patienter (28%) hade en eller flera hypoglykemiepisoder varav 6 patienter hade hypoglykemiska kramper vid ett eller flera tillfällen. Symtomatisk hypoglykemi kunde vanligen undvikas om en måltid eller ett mellanmål intogs antingen precis före eller efter injektion av INCRELEX.



### Hypertrofi vid injektionsstället

Hypertrofi vid injektionsstället förekom hos 71 patienter (17%) i de kliniska studierna och uppträdde vanligen efter injektioner utan växling av injektionsställena. När injektionsstället varierades på ett lämpligt sätt försvann symtomen.

### Tonsillhypertrofi

Tonsillhypertrofi observerades hos 38 patienter (9%), speciellt under de första 1 till 2 åren av behandlingen med lägre tonsilltillväxt under efterföljande år.

### Snarkning

Snarkning uppträdde vanligen under det första behandlingsåret och rapporterades hos 30 patienter (7%).

### Intrakraniell hypertension/ökat intrakraniellt tryck

Intrakraniell hypertension förekom hos 4 patienter (0,96%). Hos två patienter avbröts INCRELEX-behandlingen och återupptogs inte, hos två patienter återkom inte biverkningen efter att INCRELEX-behandlingen återupptagits vid en reducerad dos. Samtliga 4 patienter blev helt återställda efter biverkan utan sequela.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Akut överdosering kan leda till hypoglykemi. Långvarig överdosering kan leda till tecken och symtom på akromegali eller jätteväxt.

Behandling av akut överdosering av mekasermin ska inriktas på att lindra eventuella hypoglykemiska effekter. Oralt glukos eller föda ska intas. Om överdoseringen leder till medvetslöshet kan intravenöst glukos eller parenteralt glukagon krävas för att upphäva de hypoglykemiska effekterna.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysära och hypotala hormoner, somatropin samt somatropinagonister  
ATC-kod: H01AC03

Mekasermin är en human insulinliknande tillväxtfaktor-1 (rhIGF-1), som framställs med rekombinant-DNA-teknik. IGF-1 består av 70 aminosyror i en enkel kedja med tre intramolekylära disulfidbryggor och en molekylvikt på 7 649 dalton. Produktens aminosyrasekvens är identisk med aminosyrasekvensen hos endogen human IGF-1. rhIGF-1-proteinet är syntetiserat i bakterier (*E. coli*) som modifierats genom tillsats av genen för human IGF-1.

### Verkningsmekanism

Insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1) är den huvudsakliga hormonmediatorn för längdtillväxt. Under normala förhållanden binder tillväxthormon till dess receptor i levern och andra vävnader och stimulerar syntesen/sekretionen av IGF-1. I målvävnader aktiveras IGF-1-receptor typ 1, som är homolog till insulinreceptorn, av IGF-1, vilket leder till intracellulär signalering, som stimulerar flera processer vilka leder till längdtillväxt. De metaboliska verkningarna av IGF-1 är delvis avsedda att stimulera upptaget av glukos, fettsyror och aminosyror så att metabolismen främjar växande vävnader.

### Farmakodynamiska effekter

Följande verkningar har påvisats för endogen human IGF-1:

### Vävnadstillväxt

Skelettillväxt uppnås vid epifysbrosket vid ändarna på ett växande ben. Epifysbroskcellernas tillväxt och metabolism stimuleras direkt av tillväxthormon och IGF-1.

Organtillväxt: rhIGF-1-behandling av råttor med IGF-1-brist leder till tillväxt av hela kroppen och organen.

Celltillväxt: IGF-1-receptorer finns på de flesta typer av celler och vävnader. IGF-1 har mitogen aktivitet som leder till ett ökat antal celler i kroppen.

### Kolhydratmetabolism

IGF-1 hämmar hepatisisk glukosproduktion, stimulerar perifert glukosutnyttjande och kan reducera blodglukos och orsaka hypoglykemi.

IGF-1 har hämmande effekter på insulinsekretionen.

### Ben/mineralmetabolism

Cirkulerande IGF-1 spelar en viktig roll vid förvärvning och underhåll av benmassa. IGF-1 ökar bentäthet.

### Klinisk effekt och säkerhet

Fem kliniska prövningar (4 öppna och 1 dubbelblind, placebo-kontrollerad) har utförts med INCRELEX. Subkutana doser av mekasermin, vanligen från 60 till 120 µg/kg två gånger dagligen, administrerades till 92 pediatrika patienter med svår primär IGF-1-brist. Patienter inkluderades i studierna på basis av extrem kortväxt, långsam tillväxthastighet, låga IGF-1-serumkoncentrationer och normal tillväxthormonutsöndring. Åttiotre (83) av 92 patienter var naiva till INCRELEX vid baslinjen och 81 fullföljde minst ett års INCRELEX-behandling. Baslinjeparametrar för de 81 patienter som utvärderades i de primära och sekundära effektanalyserna från de kombinerade studierna var (medelvärde ± SD): kronologisk ålder (år):  $6,8 \pm 3,8$ ; åldersspann (år): 1,7 till 17,5; längd (cm):  $84,1 \pm 15,8$ ; längd standard deviation score (SDS):  $-6,9 \pm 1,8$ ; längdtillväxthastighet (cm/år):  $2,6 \pm 1,7$ ; längdtillväxthastighet (SDS):  $-3,4 \pm 1,6$ ; IGF-1 (ng/ml):  $24,5 \pm 27,9$ ; IGF-1 SDS:  $-4,2 \pm 2,0$ ; och skelettålder (år):  $3,8 \pm 2,8$ . Av dessa hade 72 (89%) Laron syndromlik fenotyp; 7 (9%) hade avsaknad av tillväxthormongen, 1 (1%) hade neutraliserande antikroppar mot tillväxthormon och 1 (1%) hade isolerad genetisk GH-brist. Fyrtiosex (57%) av patienterna var pojkar; 66 (81%) var kaukasier. Sjuttiofyra (91%) av patienterna var prepubertala vid studiens start.

Årliga resultat för längdtillväxthastighet, längdtillväxthastighet SDS och längd SDS upp till år 8 visas i tabell 2. Tillväxthastighetsdata före behandling förelåg för 75 patienter. Tillväxthastigheten vid ett givet behandlingsår jämfördes genom parade t-tester med tillväxthastigheten före behandling för samma patienter som avslutade detta behandlingsår. Längdtillväxthastigheten för år 2 till 8 var statistiskt större än baslinjen. För de 21 behandlade naiva patienterna med nära-vuxenlängd, var medelvärdet (± SD) av skillnaden mellan observerad längdökning jämfört med den som förväntas från Laron ca 13 cm (± 8 cm) efter en genomsnittlig behandlingstid på 11 år.

**Tabell 2: Årliga längdresultat per behandlingsår med INCRELEX**

	Före beh.	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7	År 8
<b>Längdtillväxthastighet (cm/år)</b>									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Medelvärde (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)
Medelvärde (SD) förändring jmf med före behandling		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
P-värde [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
<b>Längdtillväxthastighet SDS</b>									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Medelvärde (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)
Medelvärde (SD) förändring jmf med före behandling		+5,2 (2,9)	+3,4 (2,4)	+3,3 (2,3)	+3,2 (2,1)	+3,2 (2,1)	+3,3 (2,0)	+3,0 (2,1)	+3,3 (2,7)
P-värde [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
<b>Längd SDS</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Medelvärde (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)
Medelvärde (SD) förändring jmf med före behandling		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
P-värde [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

SD = Standardavvikelse; SDS = Standard deviation score

[1] P-värdena för jämförelse med värdena före behandling datorberäknades med parade t-tester.

För patienter med skelettålder tillgänglig för minst 6 år efter behandlingsstart, var medelökningen av skelettålder jämförbar med medelökningen i kronologisk ålder. För dessa patienter verkar inte finnas någon klinisk signifikant framflyttning av skelettålder relativt kronologisk ålder.

Effekten är dosberoende. Doser på 120 µg/kg givna subkutant (s.c.) och två gånger dagligen (BID) var associerade med den största tillväxtresponen.

Bland de patienter som inkluderades i säkerhetsutvärderingen (n=92), rapporterade 83% minst en biverkan under studiens gång. Inget dödsfall inträffade under studien. Ingen patient avbröt studiemedverkan på grund av biverkningar.

Hypoglykemi var den mest frekvent rapporterade biverkan och uppmärksamhet måste ges till måltider i relation till dosering.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall".

Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Den absoluta subkutana biotillgängligheten för mekasermin hos patienter med svår primär IGF-1-brist har inte fastställts. Biotillgängligheten för mekasermin efter subkutan administrering hos friska försökspersoner har rapporterats vara ca 100%.

### Distribution

I blod är IGF-1 bundet till sex IGF-bindande proteiner (IGFBP:s), där ca 80% är bundet som ett komplex med IGFBP-3 och en syralabil subenhet. IGFBP-3 är reducerat hos patienter med svår primär IGF-1-brist, vilket resulterar i ökad clearance av IGF-1 hos dessa patienter jämfört med friska försökspersoner. Den totala distributionsvolymen av IGF-1 (medelvärde  $\pm$  SD) efter subkutan administrering av INCRELEX till 12 patienter med svår primär IGF-1-brist, uppskattas vara 0,257 ( $\pm$  0,073) l/kg vid en mekaserminos dos på 0,045 mg/kg, och uppskattas öka när dosen av mekasermin ökar. Begränsad information är tillgänglig beträffande koncentration av obunden IGF-1 efter administrering av INCRELEX.

### Biotransformation

Både lever och njurar har påvisats metabolisera IGF-1.

### Elimination

Det genomsnittliga slutliga  $t_{1/2}$  av totalt IGF-1 efter en subkutan engångsadministrering av 0,12 mg/kg hos tre pediatrika patienter med svår primär IGF-1-brist, uppskattas vara 5,8 timmar. Clearance av totalt IGF-1 är omvänt proportionellt mot serum IGFBP-3-nivåer och total IGF-1 systemisk clearance (CL/F) uppskattas vara 0,04 l/hr/kg vid 3 mg/l IGFBP-3 hos 12 patienter.

### Speciella populationer

#### Äldre

Farmakokinetiken för INCRELEX har inte studerats hos försökspersoner äldre än 65 år.

#### Barn

Farmakokinetiken för INCRELEX har inte studerats hos patienter yngre än 12 år.

#### Kön

Hos ungdomar med primär IGF-1-brist och hos friska vuxna fanns inga uppenbara skillnader mellan män och kvinnor beträffande farmakokinetiken för INCRELEX.

#### Ras

Ingen information finns tillgänglig.

#### Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på barn med nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att fastställa effekten av nedsatt leverfunktion på mekasermins farmakokinetiska egenskaper.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering, eller genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande de kliniska exponeringsnivåerna och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande:

#### Toxicitet vid reproduktion

Hos råttor och kanin studerades reproduktionstoxicitet efter intravenös men inte efter subkutan administrering (det normala kliniska administreringssättet). Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande fertilitet och dräktighet, men på grund av det avvikande administreringssättet är relevansen av dessa fynd oklar. Placentapassage av mekasermin har inte studerats.

#### Karcinogen potential

Mekasermindoser på 0, 0,25, 1, 4 och 10 mg/kg/dag administrerades subkutant till Sprague Dawley-råttor i upp till 2 års tid. En ökad incidens av adrenal medullär hyperplasi och feokromocytom observerades hos hanråttor vid doser på 1 mg/kg/dag och högre ( $\geq 1$  gånger den kliniska exponeringen med den maximala rekommenderade dosen för människa [MRHD] baserat på AUC) och honråttor vid alla dosnivåer ( $\geq 0,3$  gånger den kliniska exponeringen med MRHD baserat på AUC).

En ökad incidens av keratoakantom i huden observerades hos hanråttor vid doser på 4 och 10 mg/kg/dag ( $\geq 4$  gånger exponeringen med MRHD baserat på AUC). En ökad incidens av bröstkörtelkarcinom hos både han- och honråttor observerades hos djur som behandlats med 10 mg/kg/dag (7 gånger exponeringen med MRHD baserat på AUC). En ökad mortalitet sekundärt till IGF-1-inducerad hypoglykemi observerades i karcinogenicitetsstudierna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensylalkohol  
Natriumklorid  
Polysorbat 20  
Koncentrerad ättiksyra  
Natriumacetat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### Efter öppnande

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande har visats under 30 dagar vid 2 °C till 8 °C. Från en mikrobiologisk synpunkt kan läkemedlet, när det väl öppnats, förvaras i högst 30 dagar vid 2 °C till 8 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml injektionsflaska (glas av typ I), försluten med en propp (bromobutyl/isoprenpolymer) och en försegling (lackerad plast).

Varje injektionsflaska innehåller 4 ml lösning.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

INCRELEX tillhandahålls som en flerdoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/402/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 03 Augusti 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 03 Augusti 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av den biologiskt aktiva substansen

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ethe Virton  
28100 Dreux  
Frankrike

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se Bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**



Innehavaren av godkännande för försäljning måste vid lansering försäkra sig om att alla läkare som förväntas förskriva INCRELEX har fått ett "Informationspaket för läkare" med följande:

- Produktinformation
- Information för läkare om INCRELEX (informationskort, doseringskort och doseringskalkylator)
- Informationspaket för patient

Läkarinformationen om INCRELEX ska innehålla följande:

- Att undervisa föräldrar om tecken, symtom och behandling vid hypoglykemi, inklusive injektion av glukagon.
- Att patienterna ska genomgå regelbundna undersökningar av öron, näsa och svalg och att vid kliniska symtom utesluta sådana möjliga komplikationer eller påbörja lämplig behandling.
- Att en rutinmässig ögonbottenundersökning skall utföras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen eller vid uppträdande av kliniska symtom.
- Att INCRELEX är kontraindicerat vid aktiv eller misstänkt neoplasi och att behandlingen ska avbrytas om tumörsjukdom utvecklas.
- Att förskjutning av övre femurepifys och progress av skolios kan uppstå hos patienter med snabb tillväxt. Dessa tillstånd bör följas under INCRELEX-behandlingen.
- Att informera föräldrar och patienter om att systemiska allergiska reaktioner kan förekomma och att om detta sker ska behandlingen avbrytas och medicinsk vård omedelbart sökas.
- Information om immunogenicitetsprovtagning.

Patientinformationen om INCRELEX ska innehålla följande information:

- Att INCRELEX ska administreras strax innan eller efter en måltid eller mellanmål på grund av dess insulinlika hypoglykemiska effekt.
- Tecken och symtom på hypoglykemi. Instruktioner för behandling av hypoglykemi. Föräldrar och vårdgivare ska alltid säkerställa att barnet har tillgång till en sockerkälla. Instruktioner för administrering av glukagon om svår hypoglykemi skulle uppstå.
- INCRELEX ska inte administreras om patienten inte kan äta av någon orsak. Dosen INCRELEX ska inte dubbleras för att ersätta en eller flera bortglömda doser.
- Att undvika alla högriskaktiviteter (såsom kraftig fysisk aktivitet) inom 2–3 timmar efter dosering, speciellt vid start av INCRELEX-behandlingen, tills en vältolererad INCRELEX-dos har fastställts.
- Instruktioner om att byta eller växla injektionsställe vid varje injektion för att undvika utveckling av lipohypertrofi.
- Instruktioner om att rapportera debut av eller försämring av snarkning vilket kan tala för en tillväxt av tonsiller och/eller adenoider som en följd av påbörjad INCRELEX-behandling.
- Att rapportera debut av svår huvudvärk, dimsyn och associerat illamående och kräkningar, till läkaren.
- Att rapportera all hälta eller besvär med smärta från höft eller knä till läkaren så att detta kan utredas.

Dessutom finns ett doseringskort och en doseringskalkylator med information om individualiserad dosupptrappning. Dessa kan användas av läkare och patienter för att minimera risken för feldoseringar och hypoglykemi.

#### **E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Att genomföra en långtidsstudie med avseende på säkerhet där mekaserminbehandling initieras i tidig fas under barndomen och fortsätter upp i vuxen ålder för att kunna undersöka:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Långtidstoxicitet hos patienter som genomgår utvecklingsstadier</li><li>• Eventuell debut av maligniteter liksom andra risker</li></ul> <p>Interimrapporter kommer att insändas vartannat år tills den sista patienten har följts under 5 år.</p>	Final rapport 2023

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

INCRELEX 10 mg/ml injektionsvätska, lösning  
mekasermin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml innehåller 10 mg mekasermin.  
Varje injektionsflaska innehåller 40 mg mekasermin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: bensylalkohol, natriumklorid, polysorbat 20, koncentrerad ättiksyra, natriumacetat och vatten för injektionsvätskor.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.  
En 4 ml injektionsflaska för upprepad användning.  
4ml = 40 mg

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:  
Efter injektionsflaskan öppnats måste den användas inom 30 dagar.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/402/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

INCRELEX

**1. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**2. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

INCRELEX 10 mg/ml injektionsvätska  
mekasermin  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

4 ml  
4 ml = 40 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **INCRELEX 10 mg/ml injektionsvätska, lösning** Mekasermin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad INCRELEX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder INCRELEX
3. Hur du använder INCRELEX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INCRELEX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad INCRELEX är och vad det används för**

- INCRELEX är en vätska som innehåller mekasermin, som är en konstgjord insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1), som liknar den IGF-1 som tillverkas i kroppen.
- Det används för att behandla barn och ungdomar från 2 till 18 år som är mycket kortväxta för sin ålder, eftersom deras kroppar inte framställer tillräckligt med IGF-1. Detta tillstånd kallas primär IGF-1-brist.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder INCRELEX**

##### **Använd inte INCRELEX**

- om du är allergisk mot mekasermin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har cancer
- till för tidigt födda eller nyfödda barn, eftersom det innehåller bensylalkohol.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder INCRELEX

- om du har krökt ryggrad (skolios). Du bör övervakas avseende försämring av skoliosen.
- om du utvecklar hälta eller höft- eller knäsmärta.
- om du har förstörade halsmandlar (tonsillhypertrofi). Du bör undersökas regelbundet.
- om du har symtom på ökat tryck i hjärnan (intrakraniell hypertension) såsom synförändringar, huvudvärk, illamående och/eller kräkningar ska du rådfråga din läkare.
- om du har en lokal reaktion vid injektionsstället eller en generaliserad allergisk reaktion av INCRELEX. Ring din läkare så snart som möjligt om du får lokala hudutslag. Sök omedelbar läkarhjälp om du får en generaliserad allergisk reaktion (nässelutslag, svårt att andas, svimfärdighet eller kollaps och en allmän sjukdomskänsla).
- om du har vuxit färdigt (tillväxtzonerna i benen är slutna). I detta fall kan INCRELEX inte hjälpa dig att växa och ska inte användas.

## **Barn under 2 års ålder**

Användningen av detta läkemedel har inte studerats hos barn under 2 års ålder och rekommenderas därför inte.

## **Andra läkemedel och INCRELEX**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att ta andra mediciner.

Tala speciellt om för läkaren om du tar insulin eller några andra mediciner mot diabetes. En dosjustering av dessa mediciner kan vara nödvändig.

## **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Negativt graviditetstest rekommenderas för alla fertila kvinnor innan behandling med mekasermin påbörjas.

Behandling med mekasermin ska avbrytas vid graviditet.

Mekasermin ska inte ges till kvinnor som ammar.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Mekasermin kan orsaka hypoglykemi (lågt blodsocker, mycket vanlig biverkning, se avsnitt 4). Hypoglykemi är en mycket vanlig biverkan, som kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, därför att din förmåga att koncentrera dig och reagera kan minska.

Du bör undvika att delta i några högriskaktiviteter (t.ex. bilkörning) inom 2–3 timmar efter dosering, speciellt i början av behandlingen med INCRELEX, tills en dos av INCRELEX har fastställts som inte ger biverkningar som kan göra dessa aktiviteter riskfyllda.

## **INCRELEX innehåller bensylalkohol och natrium**

INCRELEX innehåller bensylalkohol som konserveringsmedel, vilket kan ge förgiftningar och allergiska reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 år.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per flaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder INCRELEX**

Använd alltid detta läkemedel precis som din läkare har instruerat dig. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanligaste dosen är 0,04 till 0,12 mg/kg patientvikt, givet två gånger dagligen. Se ”Bruksanvisningen” i slutet av denna bipacksedel.

Injicera INCRELEX direkt under din hud strax före eller efter en måltid eller mellanmål. Det kan ha insulin-liknande hypoglykemieffekt och kan därför sänka blodsockernivån (se avsnitt 4 Hypoglykemi). Injicera inte din INCRELEX-dos om du inte kan äta av någon anledning. Kompensera

inte för den uteblivna injektionen genom att ge två injektioner nästa gång. Nästa dos ska tas som vanligt, i samband med en måltid eller mellanmål.

Injicera INCRELEX direkt under huden på din överarm, lår, mage (buk) eller skinkor. Injicera aldrig in i en ven eller muskel. Byt injektionsställe vid varje injektion.

Använd endast INCRELEX om den är klar och färglös.

Behandling med mekasermin är en långtidsbehandling. Fråga din läkare om du behöver ytterligare information.

### **Om du använt mer INCRELEX än du borde**

Mekasermin kan, liksom insulin, sänka blodsockernivån (se Hypoglykemi i avsnitt 4).

Om mer INCRELEX än vad som rekommenderas använts, kontakta din läkare omedelbart.

Akut överdosering kan leda till hypoglykemi (lågt blodsocker). Långvarig överdosering kan leda till förstoring av vissa kroppsdelar (t.ex. händer, fötter, delar av ansiktet) eller överdriven tillväxt av hela kroppen.

Behandling av akut överdosering av mekasermin bör inriktas på att upphäva blodsockersänkningen. Vätska eller mat som innehåller socker ska intas. Om personen inte är vaken eller tillräckligt pigg för att dricka vätska som innehåller socker kan en glukagoninjektion i muskeln vara nödvändig för att upphäva det låga blocksockret. Din läkare eller sjuksköterska kommer att instruera dig hur du ger en glukagoninjektion.

### **Om du glömmer att ta INCRELEX**

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en bortglömd dos.

Om du har glömt att ta en dos ska inte nästa dos ökas för att kompensera. Tag nästa dos som vanligt, tillsammans med en måltid eller mellanmål.

### **Om du slutar att ta INCRELEX**

Ett avbrott eller för tidigt avslutande av behandlingen med mekasermin kan minska tillväxtbehandlingens framgång. Rådfråga din läkare innan du slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor angående användning av detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla mediciner kan INCRELEX orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De vanligast förekommande biverkningarna med mekasermin är: lågt blodsocker (hypoglykemi), kräkningar, reaktion på injektionsstället, huvudvärk och infektion i mellanörat. Allvarlig allergisk reaktion har också rapporterats för INCRELEX. Om du får någon av dessa biverkningar, följ råden för de olika biverkningarna i följande stycken.

### **Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

#### Allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi)

Generell näselfeber, andnöd, yrsel, svullnad av ansikte och/eller svalg har rapporterats vid användning av mekasermin. Sluta omedelbart att ta INCRELEX och sök akutvård om du får en allvarlig allergisk reaktion.

Lokal allergisk reaktion vid injektionsstället (klåda, nässelfeber) har också rapporterats.

#### Håravfall (alopeci)

Håravfall har också rapporterats vid användning av mekasermin.

### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

#### Lågt blodsocker (hypoglykemi)

Mekasermin kan sänka blodsockernivåerna. Tecken på lågt blodsocker är: yrsel, trötthet, rastlöshet, hunger, irritabilitet, problem att koncentrera sig, svettningar, illamående och snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Allvarlig hypoglykemi kan orsaka medvetslöshet, kramper eller dödsfall. Sluta omedelbart att ta INCRELEX och sök akutvård om du får kramper eller blir medvetslös.

Om du tar INCRELEX bör du undvika att delta i högriskaktiviteter (såsom krävande fysisk aktivitet) inom 2 till 3 timmar efter en INCRELEX-injektion, speciellt i början av behandlingen med INCRELEX.

Innan du börjar behandlingen med INCRELEX kommer din läkare eller sjuksköterska att förklara för dig hur man behandlar hypoglykemi. Du bör alltid ha tillgång till socker såsom apelsinjuice, glukosgel, godis eller mjölk om symtom på hypoglykemi uppstår. Vid allvarlig hypoglykemi, om du inte är kontaktbar och inte kan dricka vätskor innehållande socker, ska en glukagoninjektion ges. Läkare eller sjuksköterska kommer att instruera hur du ger injektionen. Glukagon höjer blodsockret när det injiceras. Det är viktigt att du äter en välbalanserad kost inklusive protein och fett, såsom kött och ost, förutom mat som innehåller socker.

#### Reaktioner vid injektionsstället (vävnadsförstoring vid injektionsstället) och blåmärken

Detta kan undvikas genom att byta injektionsställe vid varje injektion (växla injektionsställe).

#### Matsmältningsapparaten

Kräkningar och smärta i övre delen av magen har förekommit vid mekaserminbehandling.

#### Infektioner

Infektioner i mellanörat har observerats hos barn som får mekaserminbehandling.

#### Muskuloskeletala systemet

Smärta i leder och i armar och ben har förekommit vid mekaserminbehandling.

#### Nervsystemet

Huvudvärk har förekommit vid mekaserminbehandling.

### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

#### Kramper

Kramper har observerats vid mekaserminbehandling.

Yrsel och skakningar har också rapporterats vid mekaserminbehandling.

#### Hjärtavvikelser

Snabba hjärtslag och onormala hjärtljud har rapporterats vid mekaserminbehandling.

#### Förhöjt blodsocker (hyperglykemi)

Förhöjt blodsocker har också observerats vid mekaserminbehandling.

### Förstorade tonsiller/adenoider (halsmandlar)

Mekasermin kan förstora dina tonsiller/adenoider. Några tecken på förstorade tonsiller/adenoider är: snarkning, svårighet att andas eller att svälja, sömnapné (ett tillstånd där andningen kortvarigt upphör under sömn) eller vätska i mellanörat, liksom även öroninfektioner. Sömnapné kan orsaka extrem sömnhet under dagtid. Kontakta läkare om dessa symtom besvärar dig. Läkaren bör regelbundet undersöka dina tonsiller/adenoider.

### Förstoring av tymus

Förstoring av tymus (ett speciellt organ i immunsystemet) har observerats vid mekaserminbehandling.

### Papillödem

Svullnad vid den bakre delen av ögat (på grund av ökat tryck i hjärnan) kan observeras av läkare eller optiker under mekaserminbehandling.

### Hypoakusis (hörselnedsättning)

Hörselnedsättning, smärta i örat och vätska i mellanörat har observerats vid mekaserminbehandling. Tala om för läkare om du upplever problem med hörseln.

### Försämring av skolios (orsakad av snabb tillväxt):

Om du har skolios måste du undersökas ofta för att kontrollera om ryggradens krökning har ökat. Smärta i muskler har också setts vid mekaserminbehandling.

### Reproduktionssystemet:

Brösförstoring har observerats vid mekaserminbehandling.

### Matsmältningsapparaten

Magsmärtor har förekommit vid mekaserminbehandling.

### Förändring av hud och hår:

Hudförtjockning, födelsemärken och onormal hårstruktur har setts vid mekaserminbehandling.

### Reaktioner vid injektionsstället:

Reaktioner som smärta, irritation, blödning, blånad, rodnad och hårdhet vid injektionsstället har rapporterats vid INCRELEX-behandling. Reaktioner vid injektionsställe kan undvikas genom att byta injektionsställe vid varje injektion (växla injektionsställe).

## **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

### Ökat tryck i hjärnan (intrakraniell hypertension)

INCRELEX kan ibland orsaka en tillfällig tryckökning i hjärnan. Symtom på intrakraniell hypertension kan vara synförändringar, huvudvärk, illamående och/eller kräkningar. Tala omedelbart om för läkare om du får någon av dessa biverkningar. Din läkare kan kontrollera om du har intrakraniell hypertension. Om så är fallet kan läkaren besluta att tillfälligt minska dosen eller avbryta behandlingen med mekasermin. Behandling med mekasermin kan påbörjas igen när episoden är över.

### Påverkan på hjärtat

Hos några patienter som behandlades med mekasermin visade en ultraljudsundersökning av hjärtat (ekokardiogram) en förstoring av hjärtmuskeln och påverkan på hjärtklaffarnas funktion. Din läkare utför eventuellt ett ekokardiogram innan, under och efter mekaserminbehandlingen.

### Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner som utslag, svullnad och fettknölar vid injektionsstället har rapporterats vid INCRELEX-behandling. Reaktioner vid injektionsstället kan undvikas genom att byta injektionsställe vid varje injektion (växla injektionsställe).

### Viktökning

Viktökning har observerats vid mekaserminbehandling.

Andra mindre vanliga biverkningar som förekommit vid mekaserminbehandling är depression, nervositet.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur INCRELEX ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP (Utg. Dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter den första användningen kan injektionsflaskan förvaras upp till 30 dagar vid 2 °C till 8 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Vad INCRELEX innehåller**

- Den aktiva substansen är mekasermin. En ml innehåller 10 mg mekasermin. Varje injektionsflaska innehåller 40 mg mekasermin.
- Övriga innehållsämnen är: bensylalkohol, natriumklorid, polysorbat 20, isättika, natriumacetat och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”INCRELEX innehåller bensylalkohol och natrium”).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

INCRELEX är en klar och färglös injektionsvätska, som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas, försluten med en propp och en försegling. Injektionsflaskan innehåller 4 ml vätska.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

#### Tillverkare:

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Éthe Virton  
28100 Dreux  
Frankrike

Ytterligare information om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**

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

**Italia**

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

**România, България**

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

**Latvija**

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

**Česká Republika**

Ipsen Pharma, o.s.  
Olbrachtova 2006/9,  
140 00 Praha 4  
Tel: + 420 242 481 821

**Lietuva, Hrvatska**

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

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,  
Ísland**

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

**Magyarország**

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Polska**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen ΕΠΕ  
Αγ. Δημητρίου 63  
Άλιμος  
GR-17456 Αθήνα  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

**España**

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

**France**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
F-92199 Boulogne-Billancourt  
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 15  
Tel: + 353 - 1 - 809 8200

**Portugal**

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

**Slovenija**

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

**United Kingdom**

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

**Slovenská republika**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.emea.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

<-----



## BRUKSANVISNING

INCRELEX ska injiceras med sterila sprutor och injektionsnålar för engångsbruk, som kan tillhandahållas av läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Sprutorna ska vara av tillräckligt liten volym så att den förskrivna dosen kan dras från injektionsflaskan med rimlig noggrannhet.

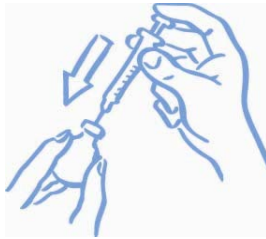
### Förberedelse för injektionen

1. Tvätta händerna innan INCRELEX förbereds för din injektion.
2. Använd en ny engångsnål och engångsspruta varje gång du injicerar. Använd sprutor och nålar endast en gång. Kassera dem på lämpligt sätt i en behållare för vassa föremål (t. ex. en behållare för bioriskmaterial), hårdplastbehållare (t. ex. en tvättmedelsflaska) eller en metallbehållare (t. ex. en tom kaffeburk). Dela **aldrig** nålar och sprutor med någon annan.
3. Kontrollera vätskan för att säkerställa att den är klar och färglös. Använd den inte efter utgångsdatumet (som anges på etiketten efter EXP och som avser den sista dagen i månaden) eller om vätskan är grumlig eller om du ser partiklar. Om injektionsflaskan har varit fryst måste den kasseras. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.
4. Om du använder en ny injektionsflaska, ta bort skyddslocket. Ta inte bort gummiproppen.
5. Torka av injektionsflaskans gummipropp med en bomullstuss med desinfektionsmedel (med alkohol) för att förhindra att injektionsflaskan förorenas av bakterier som kan komma in i den genom att nålen införs upprepade gånger (se Figur 1).



Figur 1: Torka av proppen med alkohol

6. Innan nålen förs in i injektionsflaskan dra tillbaka sprutkolven och dra in lika stor mängd luft som den förskrivna dosen. För in nålen genom injektionsflaskans gummipropp och tryck ned kolven för att injicera luft in i injektionsflaskan (se Figur 2).



Figur 2: Injicera luft in i injektionsflaskan

7. Lämna sprutan i injektionsflaskan och vänd båda upp och ned. Håll sprutan och injektionsflaskan stadigt (se Figur 3).



Figur 3: Förbered för uppdragning

8. Se till att nålspetsen är i vätskan (se Figur 4). Dra tillbaka kolven för att dra upp den korrekta dosen i sprutan (se Figur 5).



Figur 4: Nålspets i vätskan



Figur 5: Dra upp korrekt dos

9. Innan du tar ut nålen ur injektionsflaskan ska du kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan. Om det finns bubblor i sprutan ska du hålla injektionsflaskan och sprutan med nålen rakt upp och knacka på sprutan tills bubblorna flyter upp till ytan. Tryck ut bubblorna med kolven och dra upp vätska igen tills du har den korrekta dosen (se Figur 6).



Figur 6: Avlägsna luftbubblor och fyll sprutan igen

10. Ta bort nålen från injektionsflaskan och sätt tillbaka skyddslocket. Låt inte nålen vidröra något. Du är nu redo att injicera (se Figur 7).



Figur 7: Klart för injicering

### **Injicering av dosen:**

Injicera INCRELEX enligt läkarens instruktioner.

Ge inte injektionen om du inte kan äta precis före eller efter injektionen.

1. Bestäm injektionsstället – överarmen, låret, skinkan, eller magen (se nedan). Byt injektionsställe vid varje injektion (växla injektionsställe).



Överarm



Lår



Skinka



Mage

2. Använd desinfektionsmedel (med alkohol) eller tvål och vatten för att rengöra huden där du ska ge dig själv injektionen. Injektionsstället ska vara torrt innan du injicerar.

3. Nyp försiktigt ihop huden. Injicera nålen på det sätt som läkaren visat dig. Släpp huden (se Figur A).



Figur A: Nyp försiktigt ihop huden och injicera enligt instruktionerna

4. Tryck långsamt in sprutkolven helt och hållet och se till att du injicerat all vätska. Dra nålen rakt ut och tryck försiktigt med en kompress eller bomullstuss i några sekunder på den punkt där du injicerade dig själv. **Gnid inte området** (se Figur B).



Figur B: Tryck (gnid inte) med en kompress eller bomullstuss

5. Följ läkarens anvisningar om hur man kasserar nålen och sprutan. Förslut inte sprutan igen. En använd nål och spruta ska placeras i en behållare för vassa föremål (t. ex. en behållare för bioriskmaterial), hårdplastbehållare (t. ex. en tvättmedelsflaska) eller en metallbehållare (t. ex. en tom kaffeburk). Behållarna ska förseglas och kasseras på lämpligt sätt, som din läkare har beskrivit.