

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCRELEX 10 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg mekasermiini*.

Üks 4 ml viaal sisaldab 40 mg mekasermiini*.

*Mekasermiin on rekombinantsest DNA-st pärinev inimese insuliinisarnane kasvufaktor-1 (IGF-1), mis on toodetud *Escherichia coli*'s.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml sisaldab 9 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kasvuhäire pikaajaline ravi raske kinnitatud primaarse insuliinisarnase kasvufaktor I puudulikkuse (primaarne IGFD) korral 2 kuni 18 aastastel lastel ja noorukitel.

Raske primaarse IGFD-i kriteeriumid on:

- pikkuse standardhälve $\leq -3,0$;
- vanusele ja soole vastav basaalne IGF-1 tase alla 2,5 protsentiili;
- piisavalt kasvuhormooni;
- välistatud IGF-1 puudulikkuse sekundaarsed vormid nagu väärtoitumus, hüpopituitarism, hüpötüreoidism või põletikuvastaste steroidide raviannustega pikaajaline ravi.

Raske primaarne IGFD hõlmab patsiente, kellel on mutatsioonid kasvuhormooni retseptoris (GHR) postsünaptilise GHRi signalisatsioonirajas ja IGF-1 geeni defektid; neil ei ole GH puudulikkust ja seetõttu ei reageeri nad piisavalt eksogeense GH manustamisele. Vajaduse korral võib arst mõnedel juhtudel kinnitada diagnoosi IGF-1 genereerimistestiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi mekasermiiniga tehakse kasvuhäiretega patsientide diagnoosimises ja ravis kogenud arsti juhiste järgi.

Annustamine

Annus tuleb igale patsiendile määrata individuaalselt. Mekasermiini soovitatav algannus nahaalusel süstimisel on 0,04 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas. Kui ravimi kasutamisel ei ilmne

olulisi kõrvaltoimeid vähemalt ühe nädala jooksul, võib annust suurendada 0,04 mg/kg kaupa maksimaalse annuseni 0,12 mg/kg kaks korda ööpäevas. Annuseid üle 0,12 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas ei tohi ületada, sest see võib suurendada neoplaasia tekkeriski (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Kui patsient ei talu soovitatavat annust võib kaaluda ravi väiksema annusega. Ravi edukust tuleb hinnata kasvu kiiruse põhjal. Väikseim annus, mida oli võimalik siduda olulise kasvukiiruse suurenemisega, oli 0,04 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas.

Lapsed

Mekasermiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Andmed puuduvad.

Seetõttu ei soovitata seda ravimit kasutada alla 2 aasta vanustel lastel.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkus

Mekasermiini farmakokineetika kohta maksapuudulikkusega lastel, just raske primaarse IGFD-ga patsientide populatsioonis, on vähe andmeid. Soovitatakse annuse individualiseerimist nagu on kirjeldatud annustamise lõigus.

Neerupuudulikkus

Mekasermiini farmakokineetika kohta neerupuudulikkusega lastel, just raske primaarse IGFD-ga patsientide populatsioonis, on vähe andmeid. Soovitatakse annuse individualiseerimist nagu on kirjeldatud annustamise lõigus.

Manustamisviis

INCRELEXi tuleb manustada subkutaanselt vahetult enne söömist või einestamist. Kui vaatamata piisavale söömisele tekib soovitud annusega hüpoglükeemia, tuleb annust vähendada. Kui patsient ei ole võimeline mingil põhjusel sööma, tuleb selle ravimi manustamine lõpetada.

Ravi alustamisel on soovitatav söömiseelse glükoosisalduse määramine kuni saavutatakse hästitalutav annus. Juhul kui ilmnevad sagedased hüpoglükeemia sümptomid või tekib raske hüpoglükeemia, tuleb glükoosisaldust määrata sõltumata söögiaegadest ning võimalusel ka hüpoglükeemiliste sümptomite ilmnemisel.

Mekasermiini annust ei tohi kunagi suurendada, et korvata ühte või mitut vahele jäänud annust.

Süstekohti tuleb vahetada igal süstimiskorral, et vältida lipohüpertroofia teket.

INCRELEXi ei tohi manustada intravenoosselt.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Süstelahus peab olema selge vahetult pärast külmikust võtmist. Kui lahus on hägune või sisaldab osakesi, ei tohi seda süstida.

INCRELEXi tuleb manustada steriilsete ühekordselt kasutatavate süstalde -ja süstlanõeltega. Süstlad peavad olema piisavalt väikese mahuga, et määratud annust saaks viaalist välja tõmmata võimalikult täpselt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

INCRELEX on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel on aktiivne või kahtlustatav neoplaasia või mis tahes aktiivne või anamneesis olev seisund, mis tõstab healoomulise või pahaloomulise neoplaasia tekkeriski.

Neoplaasia tekkimisel tuleb ravi kohe lõpetada.

Kuna INCRELEX sisaldab bensüülalkoholi, ei tohi seda manustada enneaegsetele imikutele või vastsündinutele

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Healoomulised ja pahaloomulised kasvaja

Kuna IGF-1 mõjutab hea- ja pahaloomuliste kasvaja teket ja kasvu, siis on INCRELEXiga ravitud lastel ja noorukitel hea- ja pahaloomulise neoplaasia tekkerisk suurem.

Turuletulekujärgselt on teatatud nii hea- kui pahaloomulistest kasvaja lastel ja noorukitel, kes on saanud ravi INCRELEXiga. Need juhtumid kirjeldasid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sh harvad pahaloomulised kasvaja, mida tavaliselt lastel ei nähta (vt lõik 4.8). Neoplaasia tekkerisk võib olla suurenenud patsientidel, kes saavad INCRELEXi näidustuseväliselt või soovitatavast kõrgemates annustes. Praegused teadmised IGF-1 bioloogiast viitavad sellele, et IGF-1 mõjutab pahaloomulisust kõikides organites ja kudedes. Seetõttu peavad arstid olema valvel mis tahes võimalike pahaloomulisuse sümptomite suhtes.

Hea- või pahaloomulise neoplaasia tekkimisel tuleb ravi INCRELEXiga tingimata lõpetada ja vajalik on asjakohane professionaalne meditsiiniline abi.

Mekasermiin ei asenda GH-ravi.

Mekasermiini ei tohi kasutada kasvu soodustamiseks patsientidel, kellel epifüüs on juba sulgunud.

Mekasermiini tuleb manustada vahetult enne või pärast söömist või einestamist, sest tal võib olla insuliinile sarnane veresuhkru sisaldust alandav toime. Eriline ettevaatus on vajalik väikelaste, samuti laste puhul, kellel on varem esinenud hüpoglükeemiat või kes ei söö regulaarselt. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tegeleks 2...3 tundi pärast ravimi manustamist ühegi suurt riski nõudva tegevusega, eriti mekasermiin-ravi alustamisel, kuni INCRELEXi hästi talutava annuse kindlakstegemiseni. Kui raske hüpoglükeemiaga patsient pole piisava teadvuse juures või ei suuda normaalselt süüa, võib osutuda vajalikuks glükagooni süstimine lihasesse. Patsientidel, kellel on varem esinenud tõsist hüpoglükeemiat, peab glükagoon olema käepärast. Ravimi väljakirjutamisel peavad arstid õpetama vanemaid, kuidas ära tunda hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid ning kuidas seda ravida, sealhulgas glükagooni süstimist.

Seda ravimit saavatel diabeetikutel võib olla vajalik vähendada insuliini ja/või teiste veresuhkrut alandavate ravimite annuseid.

Kõikidele patsientidele on soovitatav teha ehkardiogramm enne mekasermiini ravikuuri. Ehkardiogramm tuleb teha ka ravikuuri lõpetanud patsientidele. Patsientidel, kellel esineb ehkardiogrammis kõrvalekaldeid või südame-veresoonkonna haiguste sümptomeid, tuleb jälgida ehkardiogrammi regulaarselt.

Selle ravimi kasutamisel on täheldatud lümfoidkoe (nt kurgumandlid) hüpertroofiat, millega kaasneb näiteks norskamine, uneapnoe ja krooniline vedeliku eritumine keskkõrvast. Patsiente tuleb perioodiliselt uurida ja kliiniliste sümptomite esinemisel sellised võimalikud komplikatsioonid kõrvaldada või alustada sobivat ravi.

Mekasermiiniga ravimisel, aga ka GH manustamisel, on esinenud koljusisese rõhu tõusu koos papilloedeemi, nägemishäirete, peavalu, iivelduse ja/või oksendamisega. Koljusisese rõhu tõusuga seotud nähud ja sümptomid kaovad pärast manustamise katkestamist. Mekasermiini-ravi alustamisel, perioodiliselt ravi käigus ja kliiniliste sümptomite esinemisel soovitatakse teha patsiendile funduskoopiline uuring.

Kiiresti kasvavatel patsientidel võib esineda reieluupea epifüüsi nihetust (mis võib põhjustada avaskulaarset nekroosi) ja skolioosi progresseerumist. Mekasermiini-ravi ajal tuleb jälgida neid seisundeid ja muid GH-raviga kaasneva võivaid sümptomeid. Uurida tuleb iga patsienti, kes hakkab lonkama või kaebab puusa- või põlvevalu.

Turuletulekujärgselt on INCRELEXiga ravitud patsientidel esinenud ülitundlikkust, nõgestõbe, sügelust ja punetust. Need on olnud süsteemsed ja / või paiksed süstekohal. Vähesel määral on esinenud anafülaksiat, mis on vajanud haiglaravi. Patsiente ja nende vanemaid tuleb informeerida selliste reaktsioonide tekkevõimalusest ning süsteemsete allergiliste reaktsioonide esinemisel tuleb ravi katkestada ning kohe alustada vastava raviga.

Ravi tuleb ümberhinnata, kui patsient ei ole sellele reageerinud ühe aasta jooksul.

Patsientidel, kellel IGF-1 süstimisel esinevad allergilised reaktsioonid või kellel esineb pärast süstimist ootamatult kõrge IGF-1 tase veres või kelle kasv ei suurene ilma tuvastatud põhjuseta, võivad IGF-1 manustamisel tekkida antikehad. See võib toimuda anti-IGF-1 IgE produtseerimise tõttu, vastavalt säilitades või neutraliseerides antikehi. Sellisel juhul tuleb kaaluda antikehade määramist.

Abiained

INCRELEX sisaldab konservandina 9 mg/ml bensüülalkoholi.

Bensüülalkohol võib imikutel ja alla 3-aastastel lastel põhjustada toksilisi ja anafülaktilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Insuliini ja/või teiste veresuhkrut alandavate ravimite annuseid tuleb vajadusel vähendada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne ravi alustamist mekasermiiniga on soovitatav, et fertiilses eas naistel oleks rasedustest negatiivne.

Samuti soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal.

Rasedus

Mekasermiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Imetamine INCRELEXi kasutamise ajal ei ole soovitatav, kuna andmed mekasermiini eritumisest rinnapiima on puudulikud.

Fertiilsus

Mekasermiini teratoloogilistes uuringutes rottidel ei leitud toimet lootele annuses kuni 16 mg/kg (20-kordne maksimaalne soovitatav annus inimesele (*maximum recommended human dose*, MRHD))

kehapinna alusel) ja teratoloogilises uuringus küülikutel, milles ei ilmnenud toimet lootele, annuses 0,5 mg/kg (kahekordne MRHD kehapinna alusel). Mekasermiinil ei olnud toimet rottide fertiilsusele, kasutades intravenoosseid annuseid 0,25; 1 ja 4 mg/ööpäevas (kuni 4 kordne MRHD, põhineb AUC-1).

Mekasermiini toimeid sündimata lootele ei ole uuritud. Seega puudub piisav meditsiiniline teave hindamiseks ohu suurust lootele. Mekasermiini ei ole uuritud rinnaga toitvatel emadel. INCRELEXi ei tohi manustada rasedatele või imetavatele emadele. Kõikidel pre-menopausaalsetel naistel, keda ravitakse INCRELEXiga, on nõutav negatiivne rasedustest ja adekvaatne kontratseptsioon.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

INCRELEX võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet hüpopglükeemilise seisundi ajal. Hüpopglükeemia on väga sage kõrvaltoime.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimete andmed on saadud 413 IGFD-ga patsiendi kliinilisest uuringust, kusjuures 92-l patsiendil esines raske primaarne IGFD. Andmeid on kogutud ka turuletulekujärgsest kasutamisest.

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks kliinilistes uuringutes olid peavalu (44%), hüpopglükeemia (28%), oksendamine (26%), süstekoha hüpertroofia (17%) ja keskkõrvapõletik (17%).

Koljusisest hüpertensiooni/koljusisese rõhu tõusu esines 4-l (0,96%) kliinilises uuringus osalenud 7...9 aastasel ravi varem mittesaanud patsiendil.

Kliinilistes uuringutes, kokku umbes 300 patsiendil, on teistel näidustustel esinenud paikset ja/ või süsteemset ülitundlikkust 8% patsientidest. Turuletulekujärgsetes andmetes oli ka süsteemse ülitundlikkuse juhtumeid, millest mõned viitasid anafülaksiale. Turuletulekujärgseid andmeid saadi ka paiksete allergiliste reaktsioonide kohta.

Mõnedel patsientidel võivad tekkida mekasermiini vastased antikehad. Antikehade teke ei põhjustanud kasvu aeglustumist.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) esinev. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Teised kõrvaltoimed on esinenud turuletulekujärgsel INCRELEXi kasutamisel, aga kuna andmed on edastatud vabatahtlikult määratlemata arvuga populatsioonilt, ei ole võimalik nende alusel esinemissagedust usaldusväärselt hinnata (teadmata sagedus).

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest	Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Sage</u> : tüümuse hüpertroofia	
Immuunsüsteemi häired		<u>Teadmata</u> : süsteemne ülitundlikkus (anafülaksia, üldine nõgestõbi, angioödem, düspnoe), paiksed allergilised reaktsioonid süstekohal (sügelus, nõgestõbi)
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Väga sage</u> : hüpopglükeemia <u>Sage</u> : hüpopglükeemilised	

	krambihood, hüperglükeemia	
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> : depressioon,* närvilisus	
Närvisüsteemihäired	<u>Väga sage</u> : peavalu <u>Sage</u> : krambid, peapööritus, treemor <u>Aeg-ajalt</u> : healoomuline koljusisese rõhu tõus	
Silma kahjustused	<u>Sage</u> : papilliödeem	
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Väga sage</u> : keskkõrvapõletik <u>Sage</u> : kõrvavalu, kuulmise nõrgenemine, keskkõrva efusioon	
Südame häired	<u>Sage</u> : südamekahinad, tahhükardia <u>Aeg-ajalt</u> : kardiomegaalia, vatsakeste hüpertroofia, mitraalklapi puudulikkus, trikuspidaalklapi puudulikkus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Sage</u> : uneapnoe sündroom, adenoidide hüpertroofia, kurgumandlite hüpertroofia, norskamine	
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> : oksendamine, valu kõhu ülaosas* <u>Sage</u> : kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> : naha hüpertroofia, ebanormaalne juuste struktuur	<u>Teadmata</u> : alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Väga sage</u> : artralgia, valu jäsemetes <u>Sage</u> : skolioos, müalgia	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	<u>Sage</u> : melanotsüütne neevus	<u>Teadmata</u> : hea- ja pahaloomulised kasvaja
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Sage</u> : günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage</u> : süstekoha hüpertroofia, süstekoha tursumine <u>Sage</u> : valu süstekohal, süstekoha reaktsioonid*, süstekoha verevalum, süstekoha punetus, süsteekoha kõvastumine*, verejooks süstekohal, süstekoha ärritus. <u>Aeg-ajalt</u> : lööve süstekohal, süsteekoha tursumine, lipohüpertroofia	
Uuringud	<u>Sage</u> : kehakaalu suurenemine	
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	<u>Sage</u> : kõrva ventilatsioonitoru paigaldamine	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kasvaja

Turuletulekujärgselt on teatatud hea- ja pahaloomulistest kasvajatest lastel ja noorukitel, kes on saanud ravi INCRELEXiga. Need juhtumid kirjeldasid erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sh harvad pahaloomulised kasvaja, mida tavaliselt lastel ei nähta (vt lõigud 4.4 ja 4.3).

Süsteemne/paikne ülitundlikkus

Kliinilised uuringud:

kliinilistes uuringutes teistel näidustustel (kokku umbes 300 patsiendil) esines 8% - 1 patsientidest paikseid ja/või süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone. Kõik kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad, tõsisemaid juhte ei esinenud.

Turuletulekujärgselt:

süsteemse ülitundlikkuse sümptomid olid anafülaksia, üldine nõgestõbi, angioödeem ja düspnoe. Anafülaksiale viitavad sümptomid olid lööve, angioödeem ja düspnoe. Mõned patsiendid vajasisid haiglaravi. Ravimi uuesti kasutamisel ei ilmnenud sümptomid uuesti kõikidel patsientidel. Oli ka andmeid paiksetest allergilistest reaktsioonidest süstekohal, tüüpilisemad sügelus ja nõgestõbi.

Hüpopglükeemia

Kõige sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks oli hüpopglükeemia. 115 patsiendi (28%) hulgas, kellel esines üks või enam hüpopglükeemiaepisoodi, oli 6 patsienti, kellel tekkisid hüpopglükeemilised krambihood ühel või enamal korral. Kui vahetult enne või pärast INCRELEXi manustamist söödi või einestati, siis sümptomaatilist hüpopglükeemiat üldjuhul ei tekkinud.

Süstekoha hüpertroofia

Seda kõrvaltoimet esines kliinilistes uuringutes 71 patsiendil (17%), ja tekkis tavaliselt siis, kui süstekohti ei valitud õigesti. Kui süstekohad valiti õigesti, seda kõrvaltoimet ei tekkinud.

Kurgumandlite hüpertroofia

Esines 38 (9%) patsiendil, eriti esimesel kahel raviaastal ja koos sellega aeglustus järgnevatel aastatel kurgumandlite kasv.

Norskamine

Algas üldiselt esimesel raviaastal, esines 30 (7%) patsiendil.

Koljusisene hüpertensioon/ koljusisese rõhu tõus

See kõrvaltoime esines 4 patsiendil (0,96%); kahel patsiendil INCRELEXi ravi katkestati ega alustatud uuesti; kahel patsiendil ei kordunud kõrvaltoime pärast vähendatud annusega INCRELEXi taasmanustamist. Kõik 4 patsienti taastusid kõrvaltoime episoodist ilma tagajärgedeta.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine võib põhjustada hüpopglükeemiat. Mekasermiini ägeda üleannustamise ravi peab olema suunatud igasuguste hüpopglükeemia sümptomite leevendamisele. Selleks tuleb manustada suu kaudu glükoosi või süüa. Kui üleannustamise tulemusel tekib teadvuse kadu, manustada hüpopglükeemia kadumiseni intravenoosselt glükoosi või parenteraalselt glükagooni.

Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada akromegaalia või gigantismi nähtusid ja sümptomeid. Üleannustamine võib viia IGF-1 suprafüsioloogiliste kontsentratsioonideni ja võib suurendada hea- ja pahaloomuliste kasvajate tekkeriski.

Akuutse või pikaajalise üleannustamise korral tuleb INCRELEXi kasutamine kohe lõpetada. Kui ravi INCRELEXiga taas alustatakse, ei tohi kasutatav annus ületada soovitatavat ööpäevast annust (vt lõik 4.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpfüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, somatotropiin ja selle agonistid ATC-kood: H01AC03

Mekasermiin on inimese insuliinisarnane kasvufaktor I (rhIGF-1), mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga. IGF-1 koosneb 70 aminohapest ühes ahelas, molekulid on ühendatud kolme disulfiidsillaga ja molekulmass on 7649 daltonit. Ravimi aminohapete järjestus on identne inimese endogeense IGF-1 omaga. RhIGF-1 valk sünteesitakse bakterites (*E. coli*), mida on modifitseeritud inimese IGF-1 geeni lisamise teel.

Toimemehhanism

Insuliinisarnane kasvufaktor I (IGF-1) on kasvu soodustamise peamine hormonaalne mediaator. Normaalses tingimustes seondub kasvuhormoon (GH) oma retseptoritega maksas ja teistes kudedes ning stimuleerib IGF-1 sünteesi/sekretsiooni. Märklaukoos aktiveerib IGF-1 1. tüüpi IGF-1 retseptoreid, mis on homoloogsed insuliini retseptoritega, käivitades intratsellulaarse signaaliülekanne, mis stimuleerib paljusid kasvusoodustavaid protsesse. IGF-1 metaboolsed toimed on osaliselt suunatud glükoosi, rasvhapete ja aminohapete tagasihaarde stimuleerimisele, nii soodustab ka metabolismi kudede kasvamist.

Farmakodünaamilised toimed

Inimese endogeenset IGF-1-l on täheldatud järgmisi toimeid.

Kudede kasvamine

- Skeleti kasvamine toimub kasvava luu otsas olevate epifüüsiplaatide kaudu. Epifüüsiplaadi rakkude kasvamist ja metabolismi stimuleerivad otseselt GH ja IGF-1.
- Organite kasvamine: IGF-1 puudulikkuse ravi rottidel rhIGF-1-ga põhjustas kogu organismi ja organite kasvu.
- Rakkude kasvamine: IGF-1 retseptorid esinevad enamikes rakutüüpides ja kudedes. IGF-1 on mitogeenselt aktiivne, mis viib rakkude arvu suurenemisele organismis.

Süsivesikute metabolism

IGF-1 pärssib glükoosi produktsiooni maksas, stimuleerib glükoosi perifeerset utilisatsiooni ja võib vähendada veresuhkru sisaldust ning põhjustada hüpoglükeemiat. IGF-1-l on insuliini sekretsiooni pärssiv toime.

Luude/mineraalide metabolism

IGF-1 ringlemine organismis mängib tähtsat osa luumassi moodustumisel ja säilumisel. IGF-1 suurendab luutihedust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

INCRELEXiga on läbi viidud viis kliinilist uuringut (4 avatud uuringut ja 1 topeltpime platseebo-kontrolliga uuring). 92 –le raske primaarse IGFDga patsiendile manustati subkutaanselt mekasermiini, annuses 60...120 µg/kg kaks korda ööpäevas. Patsiendid värvati uuringutesse järgmiste kriteeriumite põhjal: väga lühike kasv, aeglane kasvukiirus, madal IGF-1 sisaldus seerumis ja normaalne GH sekretsioon. Kaheksakümmend kolm (83) patsienti 92-st ei olnud enne INCRELEXi kasutanud ja 81 olid INCRELEXi ravi saanud vähemalt ühe aasta jooksul. Patsientide algtaseme näitajad 81 patsiendi

puhul, mida hinnati ühendatud uuringute andmete primaarse ja sekundaarse efektiivsuse analüüsiga, olid (keskmine $\pm$ SD): kronoloogiline vanus (aastates): $6,8 \pm 3,8$; vanusevahemik (aastates): 1,7 kuni 17,5; pikkus (cm): $84,1 \pm 15,8$; pikkuse standardhälbe skoor (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; kasvukiirus (cm/aastas): $2,6 \pm 1,7$; kasvukiiruse SDS: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1 SDS: $-4,42 \pm 2,0$; ja luude vanus (aastates): $3,8 \pm 2,8$. Nendest 72-l (89%) oli Laroni sündroomi sarnane fenotüüp; 7 (9%) oli GH geeni deletsioon, ühel (1%) esinesid GH-vastased neutraliseerivad antikehad ja ühel (1%) oli isoleeritud kaasasündinud GH puudulikkus. Nelikümmend kuus (57%) patsienti olid mehed, 66 (81%) valged. Seitsekümmend neli (91%) patsienti olid uuringusse sisenemise ajal puberteedieelses eas.

Kasvukiiruse, kasvukiiruse SDS ja pikkuse SDS iga-aastased tulemused kuni 8 aastat kestnud ravi kohta on toodud tabelis 2. Raveelsed andmed kasvukiiruse kohta olid saadaval 75 isikul. Kasvukiirust antud ravialaastal võrreldi raveelse kasvukiirusega paarit t-testiga samal isikul, kes lõpetas antud ravialaasta.

Kasvukiirus 2 kuni 8 ravialaastani oli statistiliselt suurem kui algtaase.

21 esmakordselt ravitud täiskasvanu-lähedase kasvuga patsiendil oli keskmine ($\pm$ SD) erinevus nähtava kasvu suurenemise võrdlemisel oodatava kasvu suurenemisega Laroni sündroomi puhul, ligikaudu 13 cm ($\pm$ 8 cm) pärast keskmiselt 11 aastat kestnud ravi.

Tabel 2. INCRELEXiga ravitud patsientide iga-aastase kasvamise tulemused aastate lõikes

	Enne ravi	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta	5. aasta	6. aasta	7. aasta	8. aasta
Kasvukiirus (cm/aastas)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	49
Keskmine (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)
Keskmine (SD) muutus võrreldes raveelsega		+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-väärtus muutuste kohta võrreldes raveelsega [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
Kasvukiiruse SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Keskmine (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)	-0,3 (1,6)
Keskmine (SD) muutus võrreldes raveelsega		+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-väärtus muutuste kohta võrreldes raveelsega [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0001	0,0003
Pikkuse SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Keskmine (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)
Keskmine (SD) muutus võrreldes raveelsega		+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-väärtus muutuste kohta võrreldes raveelsega [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

SD = standardhälve; SDS = standardhälbe skoor

[1] p-väärtus võrdlemiseks raveelsete väärtustega arvutati paarit t-testiga

Patsientidel, kelle luulise vanuse andmed olid saadaval vähemalt 6 aastat pärast ravi alustamist, oli keskmine luulise vanuse suurenemine võrreldav kronoloogilise vanuse keskmise suurenemisega; neil ei olnud kliiniliselt olulist eelist luulises vanuses kronoloogilise vanusega võrreldes.

Efektiivsus sõltub annusest. Annus 120 µg/kg kohta, mida manustati subkutaanselt kaks korda ööpäevas, seostus suurima vastusega kasvukiiruses.

Kõigi patsientide hulgas, kes olid kaasatud ohutuse hindamisse (n=92), esines 83% isikutest nende uuringute ajal vähemalt üks kõrvaltoime. Uuringute ajal ei esinenud ühtegi surmajuhtumit. Ükski patsient ei katkestanud ravi kõrvaltoimete tõttu.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime oli hüpoglükeemia, mistõttu tuleb pöörata raviannusest sõltuvalt tähelepanu toidukordadele.

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Mekasermiini absoluutset biosaadavust subkutaansel manustamisel raske primaarse IGFDga patsientidel ei ole määratud. Subkutaansel manustamisel on mekasermiini biosaadavus tervetel isikutel umbes 100%.

Jaotumine

Veres seondub IGF-1 kuue IGFga seonduva valguga (IGFBP), kusjuures 80% seondub kompleksina IGFBP-3-ga ning happelabiilse alaühikuga. IGFBP-3 on raske primaarse IGFDga patsientidel vähenenud, põhjustades neil IGF-1 kliirensi suurenemise võrreldes tervete isikutega. Pärast INCRELEXi subkutaanset manustamist on kogu IGF-1 jaotusruumala (keskmine ± SD) 12 raske primaarse IGFDga patsiendil hinnangute põhjal 0,257 (± 0,073) l/kg meskarmiini annuse puhul 0,045 mg/kg ja annuse suurenedes see kasvab. Seandumata IGF-1 sisalduse kohta pärast INCRELEXi manustamist on vähe andmeid.

Biotransformatsioon

IGF-1 metaboliseerub nii maksas kui ka neerudes.

Eritumine

IGF-1 keskmine terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast 0,12 mg/kg annuse subkutaanset manustamist on raske primaarse IGFDga lastel umbes 5,8 tundi. IGF-1 kogukliirens on pöördvõrdelises sõltuvuses IGFBP-3 sisaldusega seerumis ja IGF-1 kogu süsteemne kliirens (Cl/F) 3 mg/l IGFBP-3 puhul leiti 12 isikul olevat 0,04 l/h/kg.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

INCRELEXi farmakokineetikat ei ole üle 65-aastastel patsientidel uuritud.

Lapsed

INCRELEXi farmakokineetikat ei ole alla 12-aastastel patsientidel uuritud.

Sugu

Raske primaarse IGFDga noorukitel ja tervetel täiskasvanutel ei olnud meessoost ja naissoost patsientide vahel nähtavaid erinevusi INCRELEXi farmakokineetikas.

Rass

Andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega lastel ei ole vastavaid uuringuid läbi viidud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse toimet mekasermiini farmakokineetikale ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel uuriti intravenoosse, kuid mitte subkutaanse manustamise (tavaline kliiniline manustamisviis) järgset reproduktsioonitoksilisust. Need uuringud ei näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele ja tiinusele, kuid erinevate manustamisviiside tõttu ei ole nende tulemuste olulisus selge. Mekasermiini üleminekut platsentasse ei ole uuritud.

Kartsinogeensus

Mekasermiini manustati subkutaanselt *Sprague Dawley* rottidele annustes 0, 0,25, 1, 4 ja 10 mg/kg ööpäevas kuni 2 aastat. Isastel rottidel täheldati annusega 1 mg/kg ja üle selle ööpäevas ($\geq$ 1-kordne kliiniline toime, mis saadakse inimesele soovitatud annusega, põhinedes AUC-l) ja emastel rottidel kõikide annustega ($\geq$ 0,3-kordne kliiniline toime, mis saadakse maksimaalse inimesele soovitatud annusega, põhinedes AUC-l) neerupealise säsi hüperplaasia ja feokromotsütoomi esinemissageduse suurenemist.

Isastel rottidel täheldati annustega 4 ja 10 mg/kg ööpäevas ($\geq$ 4-kordne kliiniline toime, mis saadakse maksimaalse inimesele soovitatud annusega, põhinedes AUC-l) naha keratoakantoomi esinemissageduse suurenemist. Nii isastel kui emastel rottidel täheldati annusega 10 mg/kg ööpäevas (7-kordne kliiniline toime, mis saadakse maksimaalse inimesele soovitatud annusega, põhinedes AUC-l) piimanäärmete suurenemise sagenemist. Kartsinogeensusu uuringutes täheldati suuremuse suurenemist IGF-1 põhjustatud hüperglükeemia tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol,
naatriumkloriid,
polüsorbaat 20,
jää-äädikhape,

naatriumatsetaat,
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast avamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilisest seisukohast võib avatud ravimpreparaati säilitada maksimaalselt 30 päeva temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml viaal (I tüüpi klaasist), mis on suletud korki (klorobutüül/isopreenpolümeer) ja kattega (värviline plastik).

Üks viaal sisaldab 4 ml lahust.

Pakend sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

INCRELEXi müüakse korduvaks kasutamiseks mõeldud lahusena.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/402/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16.juuni 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD
MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et INCRELEXi turule saabudes, varustatakse kõik ravimit välja kirjutavad arstid nn "arsti informatsioonipaketiga", mille sisuks on:

- Tooteinfo

- Arstile mõeldud informatsioon INCRELEXi kohta (infokaart, annustamisjuhised ja annuse kalkulaator)
- Patsiendi infopakett

Arsti informatsioonis INCRELEXi kohta peavad olema järgmised põhiosad:

- Dokumenteerida raske primaarse IGF-1 puudulikkuse diagnoos.
- Ravimi väljakirjutamisel peavad arstid õpetama patsiente, kuidas ära tunda ja ravida hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid, kaasa arvatud glükagooni süstimine.
- Nõustama vanemaid INCRELEXiga ravist saadava kasu osas *versus* suurenenud hea- ja pahaloolumuliste kasvajate tekkerisk.
- INCRELEX on vastunäidustatud aktiivse või kahtlustatava neoplaasia korral või mis tahes aktiivse või anamneesis oleva seisundi korral, mis tõstab healoomulise või pahaloolumulise neoplaasia tekkeriski ja neoplaasia tekkimisel tuleb ravi kindlasti kohe lõpetada.
- Dokumenteerida patsiendi anamneesi ja pahaloolumuliste kasvajate riskitegurite hindamine, kindlustamaks, et vastunäidustused on välistatud.
- Teavitama vanemaid, et nad peavad last jälgima mis tahes uue moodustise tekkimise osas või mis tahes nähtude või sümptomite osas, mis võivad olla seotud hea- või pahaloolumulise kasvajaga ja teatama kahtluse korral kohe asjakohasele tervishoiutöötajale.
- Välistamaks üleannustamist, tuleb järgida rangelt ravimiinfot ja üleannustamise mis tahes sümptomite korral ravi lõpetada või annust vähendada.
- Patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kõrvu, nina ja kurku, et kliiniliste sümptomite ilmnemisel välistada võimalikud komplikatsioonid või alustada sobivat ravi.
- INCRELEXiga +ravi alustamisel, perioodiliselt ravi käigus ja kliiniliste sümptomite esinemisel soovatakse teha patsiendile funduskoopiline uuring.
- INCRELEX on vastunäidustatud aktiivse neoplaasia või selle kahtluse korral, ning neoplaasia arenedes tuleb ravi katkestada.
- Kiiresti kasvavatel patsientidel võib esineda reieluupea epifüüsi nihestust ja skolioosi progresseerumist. INCRELEXiga ravimisel tuleb selliseid seisundeid kindlasti jälgida.
- Patsiente ja nende vanemaid tuleb informeerida süsteemsete allergiliste reaktsioonide võimalikkusest ja nende esinemisel tuleb ravi katkestada ning kohe vastava raviga alustada.
- Immunogeneetiline uuring.

Patsiendile suunatud informatsioon INCRELEXi kohta peab sisaldama järgmist informatsiooni:

- INCRELEXi tuleb manustada vahetult enne või pärast söömist või einestamist, sest tal võib olla insuliinile sarnane veresuhkru sisaldust alandav toime.
- Hüpoglükeemia tundemärgid ja sümptomid. Juhised hüpoglükeemia raviks. Vanemad ja hooldajad peavad tagama, et lapsel on suhkruallikas kaasas. Juhised glükagooni manustamiseks raske hüpoglükeemia raviks.
- Kui patsient ei ole võimeline mingil põhjusel sööma, tuleb INCRELEXi manustamine lõpetada. INCRELEXi annust ei tohi kunagi suurendada, et korvata ühte või mitut vahele jäänud annust.
- Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tegeleks 2...3 tundi pärast ravimi manustamist ühegi suurt riski nõudva tegevusega (nt juhtimisega jne), eriti INCRELEX-ravi alustamisel, kuni INCRELEXi hästi talutav annuse kindlakstegemiseni.
- Patsiendid või vanemad peavad teatama kohe asjakohasele tervishoiutöötajale, kui tekib kahtlus, et patsiendil on tekkimas hea- või pahaloolumuline kasvaja.
- Juhised süstekoha muutmiseks, vältimaks lipohüpertroofia tekkimist.
- Juhised olukorraks, kui tekib või süveneb norkamine, viidates mandlite ja/või adenoidide suurenemisele INCRELEXi ravi alustamise järel.
- Teavitage oma arsti, kui teil tekib tugev peavalu, nägemine ähmastub ja sellega kaasnevad iiveldus ja oksendamine.
- Teavitage oma arsti, et ta saaks teid uurida juhul, kui hakkate lonkama või teil tekib puusa- või põlvevalu.

Lisaks on arsti ja patsiendi jaoks kaasas annustamisjuhend ja annuse kalkulaator individuaalse annuse suurendamiseks ja ravimi manustamise ja hüpoglükeemia riskide vähendamiseks.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Mittesekkuv turuletulekujärgne ohutusuring: Varases lapseas alustatud ja täiskasvanueas jätkatud mekasermiiniga ravi pikaajalise ohutuse hindamiseks peab müügiloa hoida läbi viima turuletulekujärgse mittesekkuva ohutusuringu ning esitama selle andmed (Ülemaailme Increlex'i patsientide andmebaas)	Ei kohaldata, iga-aastased uuringuaruanded esitatakse koos iga-aastase kordushinnanguga

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INCRELEX 10 mg/ml süstelahus
mekasermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 10 mg mekasermiini.
Iga viaal sisaldab 40 mg mekasermiini.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülalkohol, naatriumkloriid, polüsorbaat 20, jää-äädikhape, naatriumatsetaat ja süstevesi.

Edasise teave saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

Üks mitmeannuseline 4 ml viaal.
40 mg/ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

KÕLBLIK KUNI:

Pärast esmakordset avamist kasutada 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/402/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

INCRELEX

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

INCRELEX 10 mg/ml süstimiseks
mekasermiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INCRELEX 10 mg/ml süstelahus Mekasermiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud, vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on INCRELEX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INCRELEXi kasutamist
3. Kuidas INCRELEXi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INCRELEXi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INCRELEX ja milleks seda kasutatakse

- INCRELEX on vedelik, mis sisaldab kunstlikku insuliinisarnast kasvufaktorit 1 (IGF-1), mekasermiini, mis sarnaneb teie kehas toodetud IGF-1-le.
- Seda kasutatakse 2 kuni 18 aastaste laste ja noorukite raviks, kes on oma vanuse kohta väga lühikese kasvuga, sest nende keha ei tooda piisavalt IGF-1. Selle seisundi nimi on primaarne IGF-1 puudulikkus.

2. Mida on vaja teada enne INCRELEXi kasutamist

INCRELEXi ei tohi kasutada

- kui teil on hetkel mis tahes kasvaja või moodustis, ükskõik, kas paha- või healoomuline,
- kui teil on kunagi olnud kasvaja,
- kui teil on mis tahes seisund, mis võib suurendada kasvaja tekkeriski,
- kui te olete mekasermiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- enneaegsetele imikutele ja vastsündinutele, sest ravim sisaldab bensüülalkoholi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

INCRELEXiga ravi saavatel lastel ja noorukitel on suurenenud kasvajate ja moodustiste (nii paha- kui healoomulised) tekkerisk. Kui ravi ajal või peale ravi lõpetamist tekib mis tahes uus moodustis, nahakolle või mis tahes ootamatu sümptom, pöörduge kohe oma arsti poole, kuna mekasermiin võib mõjutada kasvaja teket.

Enne INCRELEXi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- kui teil on kõverdunud lülisammas (skolioos). Teid tuleb jälgida skolioosi süvenemise osas.

- kui te hakkate lonkama või tekib puusa või põlvevalu
- kui teil on suurenenud mandlid (kurgumandlite hüpertroofia). Teid tuleb regulaarselt kontrollida.
- kui teil esinevad koljusisese rõhu tõusu sümptomid (intrakraniaalne hüpertensioon), nt nägemishäired, peavalu, iiveldus ja/või oksendamine, pöörduge nõu saamiseks arsti poole.
- kui teil tekib paikne allergiline reaktsioon süstekohal või üldine allergiline reaktsioon INCRELEXi suhtes. Pöörduge niipea kui võimalik arsti poole, kui teil tekib paikne lööve. Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil esineb üldine allergiline reaktsioon (nõgestõbi, hingamisraskus, nõrkus, kollaps või üldine halb enesetunne).
- kui te olete lõpetanud kasvamise (luu kasvuplaadid on sulgunud). Sellisel juhul ei saa INCRELEX teie kasvamist soodustada ja seda ei tohi kasutada.

Alla 2-aastased lapsed

Ravimi kasutamist ei ole alla 2-aastastel lastel uuritud ja seetõttu ei ole selle ravimi manustamine neile soovitatav.

Muud ravimid ja INCRELEX

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Informeerige arsti kindlasti sellest, kui te kasutate insuliini või muud suhkurtõve ravimit. Vajalik võib olla nende ravimite annuse korrigeerimine.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Enne ravi alustamist mekasermiiniga on soovitatav, et kõigil fertiilses eas naistel oleks rasedustest negatiivne. Samuti soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal.

Rasestumisel tuleb mekasermiini-ravi katkestada.

Mekasermiini ei tohi manustada imetavale emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mekasermiin võib põhjustada hüpoglükeemiat (väga sage kõrvaltoime, vt lõik 4), mis võib halvendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna teie keskendumisvõime ja reaktsioonikiirus võib väheneda.

Te peate hoiduma kõrge riskiga tegevustest (nt juhtimine jne) 2...3 tundi pärast ravimi manustamist, eriti INCRELEX-ravi alustamisel, kuni INCRELEXi sobiva annuse kindlakstegemiseni, mis ei põhjusta kõrvaltoimeid, mis muudavad sellised tegevused ohtlikuks.

INCRELEX SISALDAB BENSÜÜLALKOHOLI JA NAATRIUMI

INCRELEX sisaldab konservandina bensüülalkoholi, mis võib imikutel ja kuni 3-aastastel lastel põhjustada toksilisi ja allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas INCRELEXi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavaline manustatav annus on 0,04...0,12 mg/kg patsiendi kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas. Lugege käesoleva infolehe lõpus olevaid kasutusjuhiseid.

Süstige INCRELEXi naha alla vahetult enne või pärast söömist või einestamist, sest ravimil võib olla insuliinilaadne hüpoglükeemiline toime, mis võib alandada veresuhkru sisaldust (vt hüpoglükeemia lõik 4). Ärge manustage endale INCRELEXi annust, kui teil on ükskõik millisel põhjusel toidukord ära jäänud. Ärge korvake manustamata annust järgmisel korral kahekordset annust manustades. Järgmine annus manustage tavalises korras vahetult enne või pärast söömist või einestamist.

Süstige INCRELEXi oma õlavarre, jala ülemise osa (reie), kõhupiirkonna (kõht) või tuharate naha alla. Vahetage süstekohta igal süstimiskorral. Ärge kunagi süstige veeni ega lihasesse.

Kasutage ainult sellist INCRELEXi, mis on selge ja värvitu.

Mekasermiin-ravi on pikaajaline. Täpsema teabe saamiseks pöörduge oma arsti poole.

Kui te kasutate INCRELEXi rohkem kui ette nähtud

Mekasermiin nagu insuliingi, võib alandada veresuhkru taset (vt hüpoglükeemia lõik 4).

Kui te süstisite INCRELEXi soovitatavast annusest rohkem, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Äge üleannustamine võib põhjustada hüpoglükeemiat (madal veresuhkru tase).

Mekasermiini ägeda üleannustamise ravi peab olema suunatud hüpoglükeemia sümptomite leevendamisele. Tuleb manustada suhkrut sisaldavaid vedelikke või toitu. Kui patsient ei ole ärkvel või piisava teadvuse juures, et juua suhkrut sisaldavaid vedelikke, võib osutada vajalikuks glükagooni süstimine lihasesse, et madalat veresuhkru taset tõsta. Teie arst või meditsiiniõde juhendavad teid, kuidas glükagooni süstida.

Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada teatud kehaosade (nt käelabad, jalalabad, näo osad) suurenemist või kogu keha ülemäära kasvumist. Kui te kahtlustate pikaajalist üleannustamist, pöörduge kohe arsti poole.

Kui te unustate INCRELEXi kasutada

Ärge kasutage kahekordset annust, et korvata manustamata ununenud annust.

Kui annus jäi vahele, ei tohi järgmine kord annust korvata seda suurendades. Järgmine annus manustage nagu tavaliselt vahetult enne või pärast söömist või einestamist.

Kui lõpetate INCRELEXi kasutamise

Mekasermiini-ravi katkestamine või varajane lõpetamine võib halvendada kasvuravi edukust. Enne ravi lõpetamist pidage nõu arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed mekasermiini-ravi korral on: madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia), oksendamine, süstekoha reaktsioon, peavalu ja keskkõrvapõletik. Samuti on INCRELEXiga esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Kui teil tekib ükskõik, milline neist kõrvaltoimetest, palun järgige allolevaid nõuandeid, mis on eraldi iga jaotuse jaoks.

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Hea- ja pahaloolumulised kasvajad

INCRELEXiga ravitud patsientidel on teatatud paha- ja healoomuliste kasvajate esinemise suurenemisest. Selliste kasvajate tekkerisk võib olla kõrgem, kui INCRELEXi kasutatakse mõne muu seisundi raviks, mida ei ole nimetatud lõigus 1 või kasutatakse lõigus 3 toodud soovitatavast annusest suuremas annuses.

Tõsised allergilised reaktsioonid (anafülaksia)

Pärast mekasermiini kasutamist on esinenud üldist löövet, hingamisraskust, peapööritust, näo või kurgu pundumist. Lõpetage kohe INCRELEXi kasutamine ja otsige viivitamatult meditsiinilist abi, kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon. On teatatud ka paiksetest allergilistest reaktsioonidest (sügelus, lööve) süstekohal.

Juuste väljalangemine (alopeesia)

Pärast mekasermiini kasutamist on teatatud ka juuste väljalangemisest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)

Mekasermiin võib alandada veresuhkru taset. Madala veresuhkru taseme märgid on: peapööritus, väsimus, rahutus, näljatunne, ärritavus, keskendumisraskused, higistamine, iiveldus ja kiire või ebakorrapärane pulss.

Tõsine hüpoglükeemia võib põhjustada teadvuse kaotust, krampe/krambihoogusid või surma. Lõpetage kohe INCRELEXi kasutamine ja otsige viivitamatult meditsiinilist abi, kui teil tekivad krambid või kui te kaotate teadvuse.

Kui te kasutate INCRELEXi, peate te vältima kõrge riskiga tegevusi (näiteks suurt füüsilist koormust nõudvad tegevused) 2 kuni 3 tunni jooksul pärast INCRELEXi süstimist, eriti ravi alustamisel INCRELEXiga.

Enne ravi alustamist INCRELEXiga selgitab teie arst või meditsiiniõde teile, kuidas tegutseda hüpoglükeemia korral. Teil peavad alati olema käepärast suhkrut sisaldav toit, nt apelsinimahla, glükoosigeel, kumm või piim, et neid hüpoglükeemiliste sümptomite avaldumisel kasutada. Tõsise hüpoglükeemia korral, kui te ei ole adekvaatne ja ei suuda juua suhkrut sisaldavat vedelikku, peate süstima glükagooni. Arst või meditsiiniõde juhendavad teid, kuidas süstida. Süstimisjärgselt tõstab glükagoon veresuhkru taset. On oluline, et teil on hästi tasakaalustatud toidusedel, mis sisaldab lisaks suhkrule valku ja rasva, nt liha.

Ravi alustamisel on soovitatav määrata sõrmeotsaverest veresuhkrusisaldus (glükoosisisaldus) enne igat söögikorda kuni saavutatakse hästitalutav annus. Juhul kui ilmnevad sagedased hüpoglükeemia sümptomid või tekib raske hüpoglükeemia, tuleb veresuhkrusisaldust määrata sõltumata söögiaegadest ning võimalusel ka hüpoglükeemiliste sümptomite ilmnemisel.

Süstekoha hüpertroofia (süstekoha tursumine) ja verevalumid

Süstekoha reaktsioone saab ära hoida, vahetades süstekohta igal süstimisel (süstekoha rotatsioon).

Seedetrakti häired

Mekasermiini-ravi ajal on esinenud oksendamist ja valu kõhu ülaosas.

Põletikud

Mekasermiiniga ravi ajal on lastel täheldatud keskkõrvapõletikke.

Luu-ja lihaskonna häired

Mekasermiiniga ravi ajal on esinenud liigesevalu ja valu jäsemetes.

Närvisüsteemi häired

Mekasermiiniga ravi ajal on esinenud peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

Krambihood

Mekasermiiniga ravi ajal on täheldatud krambihoogusid ja ka peapööritust ning värisemist.

Südame häired

Mekasermiiniga ravi ajal on täheldatud südame löögisageduse kiirenemist ja ebanormaalset südame häält.

Suurenenud veresuhkru tase (hüperglükeemia)

Mekasermiiniga ravi ajal on täheldatud veresuhkru taseme tõusu.

Suurenenud kurgumandlid/adenoidid

Mekasermiin võib suurendada teie kurgumandleid/adenoide. Mõned sümptomid kurgumandlite /adenoidide suurenemisel on: norskamine, raskendatud hingamine või neelamine, uneapnoe (seisund, kus hingamine seiskub une ajal lühikeseks ajaks) või vedelik keskkõrvas, aga ka kõrvapõletik. Uneapnoe võib põhjustada ülemäära unisust päevasel ajal. Kui need sümptomid teid häirivad, pöörduge arsti poole. Arst peab teie kurgumandleid/adenoide korrapäraselt kontrollima.

Suurenenud harknääre

Mekasermiiniga ravi puhul on täheldatud harknäärme suurenemist.

Papilliödeem

Mekasermiiniga ravi korral on arsti või optiku poolt täheldatud silmapõhja turset (suurenenud koljusisese rõhu tõttu).

Hüpakuusia (kuulmislangus)

Mekasermiiniga ravi ajal on täheldatud hüpakuusiat (kuulmislangust), kõrvavalu ja vedelikku keskkõrvas. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad kuulmisprobleemid.

Skolioosi ägenemine (tingituna kiirest kasvust)

Kui teil on skolioos, peate laskma endal sageli kontrollida lülisamba kõverdumisastet. Mekasermiiniga ravi puhul on täheldatud ka valu lihastes.

Reproduktiivse süsteemi häired

Mekasermiiniga ravi ajal on täheldatud rindade suurenemist.

Seedetrakti häired

Mekasermiiniga ravi korral on täheldatud kõhuvalu.

Naha ja juuste muutused

Mekasermiiniga ravi puhul on täheldatud naha paksenemist, soolatüükaid ja juuste ebanormaalset tekstuuri.

Süstekoha reaktsioonid

INCRELEXiga ravi ajal on esinenud reaktsioone, nagu ärritus, veritsus, turse, punetus ja süstekoha kõvenemist. Süstekoha reaktsioone saab ära hoida vahetades süstekohta igal süstimisel (süstekoha pööramine).

Aeg-ajalt: (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

Koljusisese rõhu tõus

INCRELEX võib mõnikord põhjustada ajutist rõhu suurenemist tõusu ajus. Suurenenud koljusisese rõhu sümptomite hulka kuuluvad nägemishäired, peavalu, iiveldus ja/või oksendamine. Rääkige oma arstile viivitamatult, kui teil ilmnevad niisugused sümptomid. Teie arst saab kontrollida, kas teil on tegemist koljusisese rõhu tõusuga. Juhul, kui teil on tõusnud koljusisene rõhk, võib arst otsustada ajutiselt annust vähendada või mekasermiini-ravi katkestada. Mekasermiini-ravi võib jätkata, kui teie koljusisene rõhk on normaliseerunud.

Südame häired

Mõnedel mekasermiiniga ravitud patsientidel näitas südame ultraheliuuring (ehhokardiogramm), südamelihase suurenemist ja südameklapi häireid. Teie arst võib teha teile ehhokardiogrammi enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist mekasermiiniga.

Süstekoha reaktsioonid

INCRELEXi ravi ajal on esinenud reaktsioone nagu lööve, turse ja rasvkoe kogunemine süstekohal. Süstekoha reaktsioone saab ära hoida vahetades süstekohta igal süstimisel (süstekoha rotatsioon).

Kehakaalu tõus

Mekasermiiniga ravi ajal on esinenud kehakaalu tõusu.

Teised aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed mekasermiiniga ravi ajal on olnud depressioon ja närvilisus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INCRELEXi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast esmakordset kasutamist võib viaali kuni 30 päeva säilitada temperatuuril 2°C...8°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olemjäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INCRELEX sisaldab

- Toimeaine on mekasermiin. Üks ml sisaldab 10 mg mekasermiini. Üks viaal sisaldab 40 mg mekasermiini.
- Abiained on: bensüülakohol, naatriumkloriid, polüsorbaat 20, jää-äädikhape, naatriumatsetaat ja süstevesi (vt lõik 2 "INCRELEX sisaldab bensüülalkoholi ja naatriumi").

Kuidas INCRELEX välja näeb ja pakendi sisu

INCRELEX on värvitu kuni kergelt kollane ja selge kuni kergelt opalestseeruv süstelahus, mida müüakse korgi ja kattega suletud klaasviaalis. Üks viaal sisaldab 4 ml lahust.

Pakendi suurus on 1 viaal.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

**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

България
Biomapas UAB
Tel: +370 37 366307

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

Hrvatska
Biomapas Zagreb d.o.o.,
Tel: +385 17 757 094

**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
Biomapas UAB
Tel: +370 37 366307

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

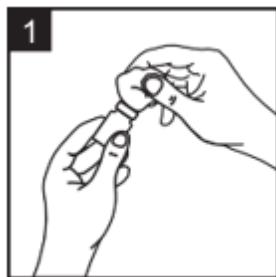
←-----

KASUTUSJUHEND

INCRELEXi tuleb manustada steriilsete ühekordselt kasutatavate süstalde ja süstlanõeltega, millega varustavad teid teie arst/apteeker või meditsiiniõde. Süstlad peavad olema piisavalt väikese mahuga, et määratud annust saaks viaalist välja tõmmata võimalikult täpselt.

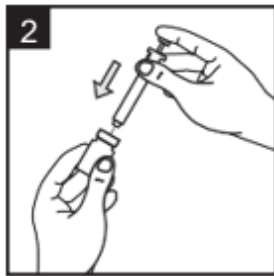
Annuse ettevalmistamine

1. Peske enda käed enne INCRELEXi süstimiseks ettevalmistamist.
2. Kasutage iga annuse süstimiseks uut ühekordset nõela ja süstalt. Kasutage iga süstalt ja nõela ainult üks kord. Visake need ära teravate asjade konteineris (näiteks biojäätmete karp), tugevast plastist anumast (näiteks pesemisvahendi pudel) või metallkarbis (näiteks tühi kohvipurk). **Ärge** jagage nõelu ja süstlaid teistega kasutamiseks.
3. Kontrollige vedelikku ja veenduge, et see on selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaja (mis on märgitud sildil pärast EXP ja mis viitab selle kuu viimasele päevale) möödumist, kui vedelik on hägune või kui te näete selles osakesi. Kui viaali sisu on külmunud, visake see ära. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida enam ei kasutata.
4. Uue viaali kasutamisel eemaldage kaitsekork. Ärge eemaldage kummist korki.
5. Puhastage viaali kummist kork alkoholiga niisutatud vatiga, et hoida ära viaali saastumist pisikutega, mis võivad korgile sattuda nõela korduval sisestamisel (vt joonis 1).



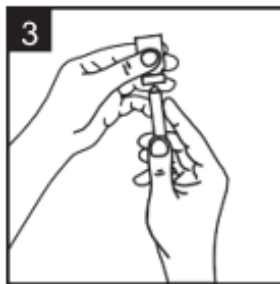
Joonis 1: puhastage
ülemine osa alkoholiga

6. Enne nõela sisestamist viaali tõmmake kolb tagasi, et tõmmata süstlasse õhu kogus, mis vastab manustatavale annusele. Sisestage nõel läbi viaali kummist korgi ja lükake kolbi, et õhku viaali suruda (vt joonis 2).



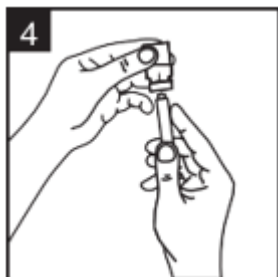
Joonis 2: süstige
õhk viaali

7. Jätke süstal viaali ja pöörake mõlemad tagurpidi. Hoidke süstalt ja viaali kindlalt käes (vt joonis 3).

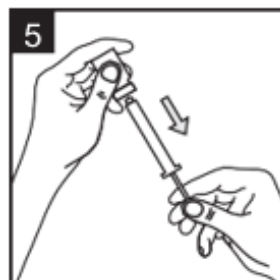


Joonis 3: valmistuge
vedeliku
väljatõmbamiseks

8. Veenduge, et nõela ots on vedelikus (vt joonis 4). Tõmmake kolbi, et tõmmata süstlasse õige kogus annust (vt joonis 5).

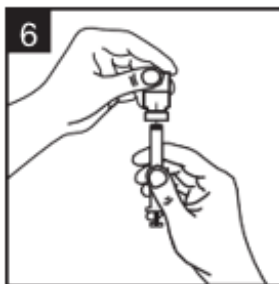


Joonis 4: suruge nõela ots vedelikku



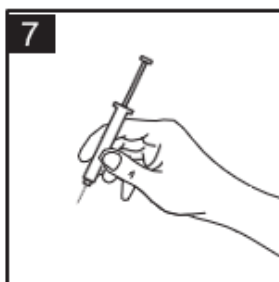
Joonis 5: tõmmake sisse õige kogus

9. Enne nõela eemaldamist viaalist veenduge, et süstlas ei ole õhumulle. Kui süstlas on õhumullid, hoidke viaali ja nõelaga süstalt ülespoole suunatuna ja koputage süstla küljele, kuni mullid kogunevad süstla ülaossa. Suruge mullid kolvist välja ja tõmmake vedelikku süstlasse kuni õige annuseni (vt joonis 6).



Joonis 6: eemaldage õhumullid ja täitke süstal uuesti

10. Tõmmake nõel viaalist välja ja sulgege viaal kaitsekorgiga. Ärge laske nõelal millegi vastu puutuda! Nüüd olete valmis süstimiseks (vt joonis 7).



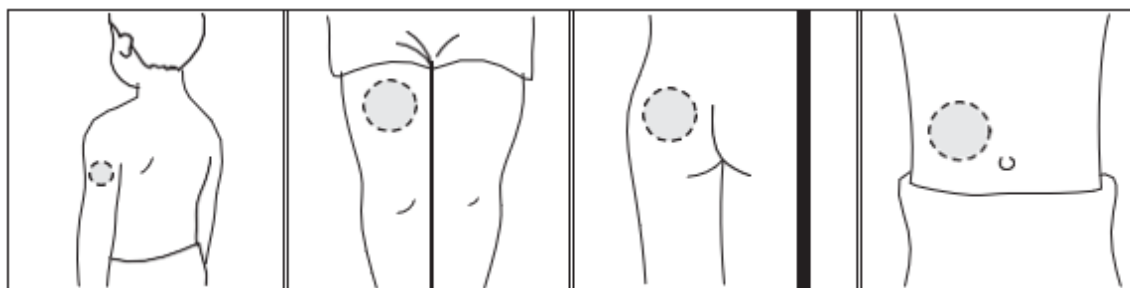
Joonis 7:
süstimiseks valmis

Annuse süstimine

Süstige INCRELEXi nii nagu arst teile rääkis.

Ärge süstige ravimit, kui teil ei ole võimalik süüa vahetult enne või pärast süstimisega.

1. Valige süstekoht – õlavars, reis, tuhar või kõht (vt allolevat joonist). Süstekohta tuleb igal süstimiskorral vahetada (süstekoha rotatsioon).



Õlavars

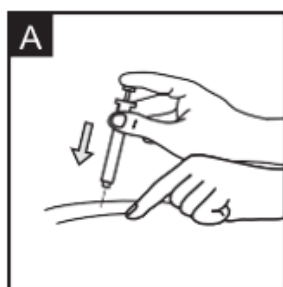
Reis

Tuhar

Kõht

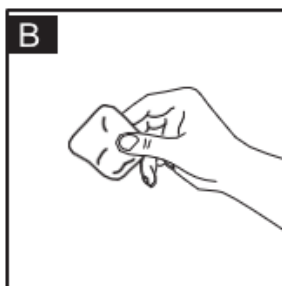
2. Kasutage alkoholi või seebivett oma naha puhastamiseks süstekohal. Süstekoht peab enne süstimist olema kuiv.

3. Pigistage nahk kergelt kokku. Sisestage nõel nii nagu arst teile näitas. Laske nahk lahti (vt joonis A).



Joonis A: pigistage nahka kergelt ja süstige vastavalt juhiste

4. Lükake aeglaselt süstla kolb kogu pikkuses sisse ja veenduge, et süstite kogu vedeliku. Tõmmake nõel otse välja ja vajutage marli- või vatitampooniga paar sekundit õrnalt süstekohale. **Ärge piirkonda masseerige** (vt joonis B).



Joonis B: vajutage (ärge masseerige) marli- või vatitampooniga

5. Järgige nõela ja süstla äraviskamisel arsti juhiseid. Ärge pange süstlale otsikut tagasi. Kasutatud nõel ja süstal tuleb visata teravate esemete jaoks mõeldud ühekordselt kasutatavasse konteinerisse (nt bioloogiliselt ohtlike ainete konteiner), kõvast plastikust konteinerisse (nt puhastusvahendite pudelid) või metallkonteinerisse (nt tühi kohvipurk). Need konteinerid peab sulgema ja kõrvaldama ettenähtud viisil nagu teie arsti on teid juhendanud.