

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. Dénomination du médicament

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque ml contient 10 mg de mécasermine*.

Chaque flacon de 4 ml contient 40 mg de mécasermine*.

*La mécasermine est un facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) dérivé de l'ADN recombinant, produit dans *Escherichia coli*.

Excipient à effet notoire :

Un ml contient 9 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable.

Liquide incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescent.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) confirmé.

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart type (SDS) de la taille $\leq -3,0$ et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^{ème} centile pour l'âge et le sexe, et
- GH en suffisance
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, un hypopituitarisme, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère inclut des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission du signal post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Dans certains cas, le médecin peut, si nécessaire, effectuer un test de génération de l'IGF-1 pour aider au diagnostic.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la mécasermine doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

Posologie

La posologie doit être adaptée à chaque patient. La dose initiale recommandée est de 0,04 mg/kg de poids corporel de mécasermine par injection sous-cutanée biquotidienne. Si aucun effet indésirable significatif ne se produit pendant au moins une semaine, la dose peut alors être augmentée par tranches de 0,04 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour. Des doses biquotidiennes de 0,12 mg/kg ne doivent pas être dépassées car cela pourrait augmenter le risque de néoplasie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Si la dose recommandée n'est pas bien tolérée par le patient, un traitement à une posologie inférieure peut être envisagé. L'efficacité du traitement doit être évaluée par la vitesse de croissance. La posologie la plus faible ayant permis une augmentation significative de la croissance chez un patient est de 0,04 mg/kg deux fois par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la mécasermine chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Il existe des données limitées concernant la pharmacocinétique de la mécasermine chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique, dans cette population spécifique de patients atteints d'IGFD primaire sévère. Il est recommandé que la dose soit adaptée pour chaque patient comme décrit dans la rubrique posologie

Insuffisance rénale

Il existe des données limitées concernant la pharmacocinétique de la mécasermine chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, dans cette population spécifique de patients atteints d'IGFD primaire sévère. Il est recommandé que la dose soit adaptée pour chaque patient comme décrit dans la rubrique posologie

Mode d'administration

INCRELEX doit être administré par injection sous-cutanée peu de temps avant ou après un repas ou une collation. En cas d'hypoglycémie survenant aux doses recommandées et en dépit d'une prise d'aliments adaptée, la dose devra être réduite. Si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter, quelle qu'en soit la raison, la prise de ce médicament doit être suspendue. En aucun cas la dose de mécasermine ne doit être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou de plusieurs doses.

Une surveillance glycémique préprandiale est recommandée à l'initiation du traitement et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée soit établie. Si des symptômes fréquents d'hypoglycémie ou d'hypoglycémie sévère surviennent, la surveillance glycémique doit être poursuivie indépendamment de l'état préprandial et, si possible, en cas de symptômes d'hypoglycémie.

La dose de mécasermine ne doit jamais être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou plusieurs doses.

Il convient d'alterner les sites d'injection à chaque administration pour contribuer à la prévention d'une lipohypertrophie.

INCRELEX ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La solution doit être limpide immédiatement après sa sortie du réfrigérateur. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

INCRELEX doit être injecté à l'aide d'aiguilles et de seringues stériles à usage unique. La contenance des seringues doit être assez faible pour permettre une précision suffisante lors du prélèvement de la dose prescrite dans le flacon.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

INCRELEX est contre-indiqué chez les enfants et adolescents ayant une néoplasie active ou suspectée, ou toute affection ou antécédent augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne. Le traitement doit être interrompu si des signes de néoplasie apparaissent.

En raison de la présence d'alcool benzylique, INCRELEX ne doit être administré ni aux prématurés ni aux nouveau-nés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs bénignes et malignes

Le risque de néoplasie bénigne et maligne est accru chez les enfants et adolescents traités par INCRELEX, du fait que l'IGF-1 joue un rôle dans l'apparition et la progression des tumeurs bénignes et malignes.

Après la mise sur le marché, des cas de tumeurs bénignes et malignes ont été signalés chez des enfants et adolescents traités par INCRELEX. Ces cas correspondaient à différents types de tumeurs malignes et comprenaient des tumeurs malignes rares qui n'étaient habituellement pas observées chez les enfants (voir rubrique 4.8). Le risque de néoplasie peut être plus élevé chez les patients traités par INCRELEX pour des indications non approuvées ou à des doses supérieures aux doses recommandées. Les connaissances actuelles sur la biologie de l'IGF-1 suggèrent que l'IGF-1 joue un rôle dans le développement des tumeurs malignes de tous les organes et tissus. Les médecins doivent donc être vigilants concernant tout symptôme évocateur d'une tumeur maligne potentielle. En cas d'apparition d'une néoplasie bénigne ou maligne, il faut interrompre définitivement le traitement par INCRELEX et consulter un médecin spécialiste.

La mécasermine ne constitue pas un substitut au traitement par hormone de croissance (GH).

La mécasermine ne doit pas être utilisée pour favoriser la croissance des patients dont les épiphyses sont soudées.

La mécasermine doit être administrée peu de temps avant ou après un repas ou une collation, car il peut avoir des effets hypoglycémiantes identiques à ceux de l'insuline. Les jeunes enfants, les enfants ayant des antécédents d'hypoglycémie et ceux n'ayant pas une alimentation régulière doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les patients doivent éviter les activités à haut risque dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par la mécasermine, et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée ait pu être définie. Si un patient atteint d'hypoglycémie sévère est inconscient ou incapable d'ingérer normalement des aliments pour toute autre raison, une injection de glucagon pourra être nécessaire. Les sujets présentant des antécédents d'hypoglycémie sévère doivent conserver du glucagon à disposition. Lors de la prescription initiale, les médecins doivent apprendre aux parents à reconnaître les signes et symptômes de l'hypoglycémie, et à la traiter, y compris par injection de glucagon.

Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres médicaments hypoglycémiantes chez les sujets diabétiques traités par ce médicament.

Il est recommandé de pratiquer une échographie cardiaque chez tous les patients avant de commencer le traitement par la mécasermine.

Une échocardiographie devra également être réalisée lors de l'arrêt du traitement. Des échocardiographies devront être effectués régulièrement pour surveiller l'état du patient si une

échographie fait apparaître des résultats anormaux ou si des symptômes cardiovasculaires sont observés.

Des cas d'hypertrophie des tissus lymphoïdes (amygdales, par ex.) associée à des complications de type ronflements, apnée du sommeil et épanchement chronique de l'oreille moyenne ont été signalés lors de l'utilisation de ce médicament. Les patients doivent être examinés régulièrement et lors de l'apparition de symptômes cliniques afin d'écartier les complications de ce type ou d'entreprendre le traitement requis.

Des cas d'hypertension intracrânienne (HI) avec œdème papillaire, troubles de la vision, céphalées, nausées et/ou vomissements ont été signalés chez des patients traités par la mécasermine, comme lors des traitements par GH. Les signes et symptômes associés à l'HI ont régressé après arrêt du traitement. Il est recommandé de réaliser un examen du fond d'œil en début de traitement par la mécasermine, puis régulièrement pendant le traitement et en cas d'apparition de symptômes cliniques.

Une épiphysiolyse fémorale supérieure (*pouvant conduire à une nécrose avasculaire*) et l'aggravation d'une scoliose peuvent se produire lors d'une croissance rapide. Ces affections, ainsi que les autres symptômes et signes connus pour être associés au traitement par l'hormone de croissance en général, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par la mécasermine. Tout patient commençant à boiter ou se plaignant de douleurs à la hanche ou au genou doit être examiné.

Après la mise sur le marché, des cas de réactions d'hypersensibilité, d'urticaire, de prurit et d'érythème ont été rapportés chez des patients traités par INCRELEX. Il s'agissait de réactions systémiques et/ou locales au site d'injection. Quelques cas de réactions de type anaphylactique ont nécessité une hospitalisation. Les patients et leurs parents doivent être informés de la possibilité de telles réactions et de la nécessité, en cas de réactions allergiques systémiques, d'interrompre le traitement et de consulter rapidement un médecin.

Si après une année de traitement, le patient n'est pas répondeur, le traitement devra être réévalué.

Chez les sujets présentant des réactions allergiques à l'IGF-1 injecté, des concentrations sanguines en IGF-1 anormalement élevées après injection ou une absence de réponse (croissance), sans cause identifiée, il est possible qu'une réponse anticorps contre l'IGF-1 injecté ait été générée. Elle peut être due respectivement, à la production d'IgEs anti-IGF-1, d'anticorps maintenant le taux d'IGF-1, ou d'anticorps neutralisants. Dans ces cas, le dosage des anticorps devra être considéré.

Excipients

INCRELEX contient 9 mg/ml d'alcool benzylique, utilisé comme conservateur.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants de 3 ans ou moins.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres médicaments hypoglycémiant (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

Avant le traitement par la mécasermine, la réalisation d'un test de grossesse chez toutes les femmes en âge de procréer est recommandée pour s'assurer que la patiente n'est pas enceinte. Il est également recommandé que toutes les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la mécasermine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

L'allaitement sous INCRELEX n'est pas recommandé, car il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la substance active dans le lait maternel.

Fécondité

La mécasermine a été testée dans une étude de tératogénicité chez le rat, sans effets sur le fœtus jusqu'à 16 mg / kg (20 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme en fonction de la surface corporelle) et dans une étude de tératogénicité chez le lapin, sans effets sur le fœtus à la dose de 0,5 mg / kg (2 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme en fonction de la surface corporelle). La mécasermine n'a pas d'effets sur la fertilité chez le rat recevant des doses intraveineuses de 0,25, 1 et 4 mg / jour (jusqu'à 4 fois l'exposition clinique à une dose maximale recommandée chez l'Homme basée sur l'aire sous la courbe [AUC]).

Les effets de la mécasermine sur l'enfant à naître n'ont pas été étudiés. Par conséquent, les informations médicales sont insuffisantes pour déterminer s'il existe des risques significatifs pour le fœtus. Il n'existe pas d'études avec la mécasermine chez les mères allaitantes. INCRELEX ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent. Un test de grossesse négatif et une contraception efficace sont nécessaires chez toutes les femmes pré-ménopausées recevant INCRELEX.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

INCRELEX peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, en cas d'épisode hypoglycémique. L'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les informations sur les effets indésirables proviennent d'études cliniques portant sur 413 patients au total atteints d'IGFD, dont 92 patients atteints d'IGFD primaire sévère. Des données ont également été recueillies après la commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques étaient les céphalées (44%), l'hypoglycémie (28%), les vomissements (26%) l'hypertrophie du site d'injection (17%), et les otites moyennes (17%).

Une hypertension intracrânienne/augmentation de la pression intracrânienne est survenue chez 4 (0,96%) des patients des essais cliniques et est survenue chez les sujets âgés de 7 à 9 ans naïfs au traitement.

Au cours des essais cliniques réalisés dans d'autres indications et totalisant environ 300 patients, des cas d'hypersensibilité locale et / ou systémique ont été rapportés chez 8% des patients. Des cas d'hypersensibilité systémique dont certains révélateurs d'anaphylaxie ont également été notifiés après

la commercialisation. Des cas de réactions allergiques locales ont également été rapportés après la commercialisation.

Certains patients peuvent développer des anticorps à l'encontre de la mécasermine. Le développement d'anticorps n'a pas entraîné de ralentissement de la croissance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) et peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) survenus lors des essais cliniques. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les autres effets indésirables ont été identifiés lors de l'utilisation d'INCRELEX après l'obtention de son autorisation de mise sur marché. Ces réactions ont été notifiées spontanément à partir d'une population dont la taille n'est pas connue de façon certaine, il n'est donc pas possible d'estimer leur fréquence (fréquence indéterminée).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Evènements observés au cours des essais cliniques	Evènements observés après la commercialisation
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Fréquent</u> : Hypertrophie du thymus	
Affections du système immunitaire		<u>Fréquence indéterminée</u> : Hypersensibilité systémique (anaphylaxie, urticaire généralisée, angioœdème, dyspnée) Réaction allergique locale au site d'injection (prurit, urticaire)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Très fréquent</u> : Hypoglycémie <u>Fréquent</u> : Convulsion, hypoglycémique, hyperglycémie	
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> : Dépression, nervosité	
Affections du système nerveux	<u>Très fréquent</u> : Céphalées <u>Fréquent</u> : Convulsions, sensations vertigineuses, tremblement <u>Peu fréquent</u> : Hypertension intracrânienne bénigne	
Affections oculaires	<u>Fréquent</u> : Œdème papillaire,	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Très fréquent</u> : Otite moyenne <u>Fréquent</u> : Hypoacousie douleur auriculaire, effusion de l'oreille moyenne	
Affections cardiaques	<u>Fréquent</u> : Souffle cardiaque, tachycardie <u>Peu fréquent</u> : Cardiomégalie, hypertrophie ventriculaire, insuffisance mitrale, insuffisance tricuspидienne	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Fréquent</u> : Apnée du sommeil, hypertrophie des végétations adénoïdes, hypertrophie amygdalienne, ronflement	
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> : Vomissement, douleur dans le haut de l'abdomen <u>Fréquent</u> : Douleur abdominale	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	<u>Fréquent</u> : Hypertrophie cutanée, texture capillaire anormale	<u>Fréquence indéterminée</u> : alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Très fréquent</u> : Arthralgie, douleur des extrémités <u>Fréquent</u> : Scoliose, myalgie	

Classe de systèmes d'organes	Evènements observés au cours des essais cliniques	Evènements observés après la commercialisation
Tumeurs bénignes, malignes, non spécifiées (incluant les kystes et les polypes)	Fréquent : Naevus mélanocytaire	Fréquence indéterminée : tumeurs bénignes et malignes
Affections des organes de reproduction et des seins	Fréquent : Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : Hypertrophie au site d'injection, hématome au site d'injection Fréquent : Douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, induration au site d'injection, hémorragie au site d'injection, irritation au site d'injection. Peu fréquent : Rash au site d'injection, gonflement au site d'injection, lipohypertrophie	
Investigations	Peu fréquent : Prise de poids	
Actes médicaux et chirurgicaux	Fréquent : Pose d'aérateur transtympanique	

Description des effets indésirables ciblés

Tumeurs

Après la mise sur le marché, des cas de tumeurs bénignes et malignes ont été signalés chez des enfants et des adolescents traités par INCRELEX. Ces cas correspondaient à différents types de tumeurs malignes et comprenaient des tumeurs malignes rares qui n'étaient habituellement pas observées chez les enfants (voir rubriques 4.4 et 4.3).

Hypersensibilité systémique/locale

Essai clinique

Au cours des essais cliniques réalisés dans d'autres indications (totalisant environ 300 patients), des cas d'hypersensibilité locale et / ou systémique ont été rapportés chez 8% des patients. Tous ces cas étaient de gravité légère à modérée et aucun n'était grave.

Après commercialisation

L'hypersensibilité systémique incluait des symptômes tels qu'une anaphylaxie, une urticaire généralisée, un angiœdème et une dyspnée. Les symptômes révélateurs d'une réaction anaphylactique incluait urticaire, angiœdème, et dyspnée. Certains patients ont nécessité une hospitalisation. Dans les cas où le médicament a été réadministré, les symptômes ne sont pas réapparues chez tous les patients. Des réactions allergiques locales au site d'injection ont aussi été rapportées. Il s'agissait généralement de prurit et d'urticaire.

Hypoglycémie

Parmi les 115 (28%) patients qui ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie, 6 ont présenté des convulsions hypoglycémiques à une ou plusieurs occasions. Les hypoglycémies symptomatiques étaient généralement évitées lorsqu'un repas ou une collation était consommé, soit peu avant ou peu après l'administration d'INCRELEX.

Hypertrophie au site d'injection

Cette réaction s'est produite chez 71 (17%) patients des essais cliniques et était généralement associée à une alternance insuffisante des sites d'injection. Lorsque le site d'injection était changé régulièrement, ce phénomène disparaissait.

Hypertrophie des amygdales

Cela a été rapporté chez 38 (9%) patients, en particulier pendant la première ou la deuxième année de traitement avec une croissance des amygdales moindre les années suivantes.

Ronflements

Ils surviennent généralement au cours de la première année de traitement et ont été rapportés chez 30 patients (7%).

Hypertension intracrânienne/ augmentation de la pression intracrânienne

Cela est survenu chez 4 patients (0,96%) ; Chez deux patients, INCRELEX a été arrêté et n'a pas été réintroduit ; chez deux patients l'évènement n'a pas récidivé après la reprise d'INCRELEX à une dose réduite. Les 4 sujets se sont rétablis sans séquelles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent toutes les réactions indésirables suspectées via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Le surdosage aigu peut provoquer une **hypoglycémie**. Le traitement du surdosage aigu de la mécasérmine doit s'attacher à corriger les effets hypoglycémisants, par ingestion d'aliments ou par administration de glucose par voie orale et en cas de perte de connaissance, si nécessaire, par administration de glucose par voie intraveineuse ou de glucagon par voie parentérale.

Le surdosage à long terme peut engendrer des signes et symptômes d'acromégalie ou de gigantisme. Le surdosage peut induire des taux supraphysiologiques d'IGF-1 et augmenter le risque de tumeurs bénignes et malignes.

En cas de surdosage aigu ou chronique, Increlex doit être arrêté immédiatement. Si le traitement par Increlex est redémarré, la dose ne devra pas dépasser la posologie quotidienne recommandée (voir rubrique 4.2).

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues, somatropine et agonistes, code ATC : H01AC03

Mécanisme d'action

La mécasérmine est une somatomédine C ou *insulin-like growth factor-1* humain (rhIGF-1) produit par la technique de l'ADN recombinant. L'IGF-1 est constitué d'une chaîne de 70 acides aminés, avec trois liaisons disulfure intramoléculaires et un poids moléculaire de 7 649 Da. La séquence des acides aminés de ce produit est identique à celle de l'IGF-1 humain endogène. La protéine rhIGF-1 est synthétisée par la bactérie *E. coli* préalablement modifiée par introduction du gène codant pour l'IGF-1 humaine.

Effets pharmacodynamiques

L'IGF-1 est le principal médiateur hormonal de la croissance staturale. Dans des circonstances normales, l'hormone de croissance (GH) se fixe normalement sur son récepteur, au niveau du foie et des autres tissus, et stimule la synthèse/sécrétion de l'IGF-1. Dans les tissus cibles, le récepteur de type 1 de l'IGF-1, similaire au récepteur de l'insuline, est activé par l'IGF-1, ce qui déclenche la transmission de signaux intracellulaires stimulant de multiples processus à l'origine de la croissance staturale. Les effets métaboliques de l'IGF-1 consistent entre autres choses à stimuler l'absorption du glucose, des acides gras et des acides aminés permettant au métabolisme de soutenir la croissance tissulaire.

Les effets suivants de l'IGF-1 humain endogène ont pu être démontrés :

Croissance tissulaire

- La croissance du squelette se produit au niveau des plaques épiphysaires, aux extrémités des os en cours de croissance. La croissance et le métabolisme des cellules de la plaque épiphysaire sont stimulés directement par la GH et l'IGF-1.
- Croissance organique : le traitement par rhIGF-1 de rats présentant un déficit en IGF-1 aboutit à une croissance du corps dans son ensemble et des organes.
- Croissance cellulaire : les récepteurs de l'IGF-1 sont présents dans la plupart des types de cellules et de tissus. L'IGF-1 est doté d'une action mitogène ayant pour effet de multiplier les cellules de l'organisme.

Métabolisme des glucides

L'IGF-1 inhibe la production de glucose hépatique, stimule l'utilisation périphérique du glucose et peut abaisser la glycémie et provoquer une hypoglycémie.

L'IGF-1 a des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline.

Métabolisme osseux/minéral

L'IGF-1 circulant joue un rôle important dans le processus d'acquisition et d'entretien de la masse osseuse. L'IGF-1 accroît la densité osseuse.

Efficacité et sécurité clinique

Cinq essais cliniques (4 ouverts et 1 en double aveugle, contrôlé par placebo) ont été menés avec INCRELEX. Des doses sous-cutanées de mécasermine, généralement comprises entre 60 et 120 µg/kg en prises biquotidiennes (2x/j), ont été administrées à 92 enfants atteints d'IGFD primaire sévère. Les critères de recrutement des patients dans les études étaient une taille extrêmement réduite, une croissance lente, un faible taux d'IGF-1 sérique et une sécrétion de GH normale. Quatre-vingt-trois patients (83) parmi les 92 n'avaient jamais reçu d'INCRELEX avant le début de l'étude et 81 patients avaient reçu INCRELEX pendant au moins un an. Les caractéristiques initiales des 81 patients évalués lors des analyses d'efficacité primaire et secondaire pour l'ensemble des essais étaient les suivantes (moyenne ± écart type) : âge chronologique (années) : $6,8 \pm 3,8$; tranche d'âge (années) : 1,7 à 17,5 ; taille (cm) : $84,1 \pm 15,8$; score en écart type (SDS) de la taille : $-6,9 \pm 1,8$; vitesse de croissance (cm/an) : $2,6 \pm 1,7$; SDS de la vitesse de croissance : $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml) : $24,5 \pm 27,9$; SDS de l'IGF-1 : $-4,2 \pm 2,0$; âge osseux (années) : $3,8 \pm 2,8$. Parmi eux, 72 (89%) présentaient un phénotype semblable à celui du syndrome de Laron ; 7 (9 %) présentaient une délétion du gène de la GH, 1 (1 %) présentait des anticorps neutralisants dirigés contre la GH et 1 (1%) avait un déficit génétique isolé en GH. Quarante-six (57%) des patients étaient de sexe masculin ; 66 (81%) étaient d'origine caucasienne. Soixante-quatorze (91%) des patients étaient prépubères en début d'étude.

Les résultats annuels en terme de vitesse de croissance, SDS de la vitesse de croissance et SDS de la taille jusqu'à 8 ans sont présentés dans le tableau 2. Des données concernant la vitesse de croissance avant le traitement étaient disponibles pour 75 patients. Les vitesses de croissance sur une année de traitement donnée ont été comparées, à l'aide de tests t pour échantillons appariés, aux vitesses de croissance avant le traitement chez ces mêmes patients ayant suivi le traitement au cours de cette année. La vitesse de croissance de 2 à 8 ans de traitement restait statistiquement meilleure par rapport au début des études. Pour les 21 sujets naïfs proches de leur taille adulte, la plus grande (\pm SDS) différence entre l'augmentation de taille observée et celle attendue pour un Laron était approximativement de 13 cm (\pm 8 cm) après une moyenne de 11 années de traitement.

Tableau 2 : Résultats annuels de la taille par année de traitement par INCRELEX

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8
Vitesse de croissance (cm/an)									
n	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Moyenne (DS)	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)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+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)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
SDS de la vitesse de croissance									
n	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Moyenne (DS)	-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)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+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)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
SDS de la taille									
n	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Moyenne (DS)	-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)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+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)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

DS = écart type ; SDS = score d'écart type

[1] p calculé par la méthode tests t pour échantillons appariés en comparant les résultats obtenus à la taille mesurée avant le traitement.

Pour les patients disposant d'un âge osseux au moins 6 ans après le début du traitement, la progression moyenne de l'âge osseux était comparable à la progression moyenne de l'âge chronologique ; pour ces patients, il ne semble pas y avoir d'avance cliniquement significative de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique.

L'efficacité du produit est fonction de la dose. La dose de 120 µg/kg, deux fois par jour, par voie sous cutanée (SC), était associée à une meilleure croissance.

Parmi tous les patients inclus pour l'évaluation de la sécurité (n=92), 83% des patients ont rapporté au moins un effet indésirable pendant le déroulement des études. Il n'y a pas eu de décès durant les études. Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à des effets indésirables.

L'hypoglycémie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, mais une attention particulière doit être donnée aux repas en fonction de l'administration.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité sous-cutanée absolue de la mécasermine chez les sujets atteints d'IGFD primaire sévère n'a pas été déterminée. Une biodisponibilité d'environ 100 % a été rapportée pour la mécasermine après administration sous-cutanée chez des sujets sains.

Diffusion

Dans le sang, l'IGF-1 se lie avec six protéines de liaison de l'IGF (IGF-BP), environ 80 % des liaisons forment un complexe avec l'IGF-BP-3 et une sous-structure d'acide labile (ALS). Le taux d'IGF-BP-3 étant réduit chez les sujets atteints d'IGFD primaire sévère, la clairance de l'IGF-1 se trouve accrue chez ces sujets par rapport aux sujets sains. Le volume de distribution total de l'IGF-1 (moyenne \pm DS) après administration sous-cutanée d'INCRELEX chez 12 sujets atteints d'IGFD primaire sévère a été estimé à 0,257 (\pm 0,073) l/kg pour une dose de mécasermine de 0,045 mg/kg, et semble croître lorsque la dose de mécasermine est augmentée. Les informations disponibles concernant la concentration de l'IGF-1 non lié après administration d'INCRELEX sont limitées.

Biotransformation

L'IGF-1 est métabolisé à la fois par le foie et les reins.

Élimination

La demi-vie de l'IGF-1 total après une injection sous-cutanée unique de 0,12 mg/kg chez trois enfants atteints d'IGFD primaire sévère a été estimée à 5,8 heures. La clairance de l'IGF-1 total est inversement proportionnelle aux taux sériques d'IGF-BP-3 et la clairance systémique de l'IGF-1 total est estimée à 0,04 l/h/kg pour 3 mg/l d'IGF-BP-3 chez 12 sujets.

Populations spéciales

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques d'INCRELEX chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été étudiées.

Enfants

Les propriétés pharmacocinétiques d'INCRELEX chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

Sexe

Chez les adolescents atteints d'IGFD primaire et chez les adultes sains, aucune différence apparente n'a été observée entre les patients de sexe masculin et féminin quant aux propriétés pharmacocinétiques d'INCRELEX.

Origine ethnique

Aucune information n'est disponible.

Insuffisants rénaux

Aucune étude n'a été menée chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques

Aucune étude n'a été menée chez des enfants atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les effets indésirables suivants, observés chez l'animal à des niveaux d'exposition semblables à ceux de l'Homme bien que non rapportés lors des essais cliniques, pourraient avoir un impact clinique :

Toxicité sur la reproduction

Chez le rat et le lapin, la toxicité sur la reproduction a été étudiée après administration intraveineuse mais pas après injection sous-cutanée (voie d'administration clinique normale). Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité et de la gestation mais, la voie d'administration ayant été différente, la pertinence de ces observations est incertaine. La capacité de la mécasermine à traverser le placenta n'a pas été étudiée.

Potentiel cancérogène

La mécasermine a été administrée par voie sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley à des doses de 0, de 0,25, de 1, de 4 et de 10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 2 années. Une incidence accrue des hyperplasies médullosurrénales et des phéochromocytomes a été observée chez les rats mâles aux doses de 1 mg/kg/jour et plus (≥ 1 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC) et chez les rates femelles à toutes les doses ($\geq 0,3$ fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC).

Une incidence accrue des kérato-acanthomes cutanés a été relevée chez les rats mâles aux doses de 4 et 10 mg/kg/jour (≥ 4 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC). Une incidence accrue des carcinomes des glandes mammaires a été observée chez les rats tant mâles que femelles traités à hauteur de 10 mg/kg/jour (7 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC). Un surplus de mortalité secondaire à l'hypoglycémie provoquée par l'IGF-1 a été relevé lors des études de cancérogénèse.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique
Chlorure de sodium

Polysorbate 20
Acide acétique glacial
Acétate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Après ouverture :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le médicament peut être conservé au maximum pendant 30 jours entre 2 et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (polymère isoprène/chlorobutyle) et un opercule (plastique coloré).

Chaque flacon contient 4 ml de solution.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

INCRELEX est fourni sous forme de solution multidose.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

EU/1/07/402/001

9. DATE de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation

Date de première autorisation : 03 août 2007

Date du dernier renouvellement : 16 juin 2017

10. DATE de mise à jour du texte

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS
RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-
AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Suisse

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
France

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que, lors du lancement, tous les médecins susceptibles de prescrire INCRELEX aient reçu un dossier d'information contenant les documents suivants :

- Notice d'informations sur le produit
- Dossier d'information pour le médecin concernant INCRELEX (fiche produit, guide posologique et calculateur de dose)
- Dossier d'information pour le patient

Le dossier destiné au médecin concernant INCRELEX doit mentionner les informations clés suivantes :

- Documenter le diagnostic du déficit primaire sévère en IGF-1.
- Former les parents à la détection des signes et symptômes de l'hypoglycémie ainsi qu'à son traitement y compris par l'injection de glucagon.
- Informer les parents du bénéfice d'INCRELEX par rapport au risque accru de néoplasie bénigne et maligne.
- INCRELEX est contre-indiqué en cas de néoplasie active ou suspectée, ou toute affection ou antécédent augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne, et le traitement doit être interrompu définitivement si des signes de néoplasie apparaissent.
- Documenter l'évaluation des antécédents médicaux et des facteurs de risque de tumeur maligne du patient visant à exclure une contre-indication.
- Informer les parents qu'ils doivent surveiller le développement de toute nouvelle tumeur ou signes et symptômes potentiellement liés à une tumeur bénigne ou maligne et le signaler immédiatement à un médecin spécialiste en cas de suspicion.
- Eviter un surdosage en respectant strictement les informations du résumé des caractéristiques du produit et prendre en charge tout effet d'un surdosage en arrêtant le traitement ou en réduisant la dose.
- Les oreilles, le nez et la gorge des patients doivent être examinés régulièrement et en cas de survenue de symptômes cliniques afin de s'assurer de l'absence de ce type de complications ou, le cas échéant, d'entamer un traitement approprié.
- Un examen de routine du fond d'œil doit être effectué avant le début du traitement et régulièrement au cours du traitement, ou en cas d'apparition de symptômes cliniques.
- Une épiphysiolyse fémorale supérieure et l'aggravation d'une scoliose peuvent se produire lors d'une croissance rapide. Ces affections doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par INCRELEX.
- Informer les parents et les patients que des réactions allergiques systémiques peuvent survenir, et que dans ce cas ils devront interrompre le traitement et consulter rapidement un médecin.
- Informations sur le dosage des anticorps.

Le dossier d'information destiné au patient concernant INCRELEX doit mentionner les points suivants :

- INCRELEX doit être administré peu de temps avant ou après un repas ou une collation car il peut avoir des effets hypoglycémiant similaires à ceux de l'insuline.
- Signes et symptômes de l'hypoglycémie. Instructions pour le traitement de l'hypoglycémie. Les parents ou autres personnes s'occupant de l'enfant doivent veiller à ce que celui-ci dispose toujours d'une source de sucre. Instructions sur l'administration de glucagon en cas d'hypoglycémie sévère.

- INCRELEX ne doit pas être administré si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter quelle qu'en soit la raison. La dose d'INCRELEX ne doit pas être doublée pour compenser une ou plusieurs doses oubliées.
- Le patient doit éviter de se livrer à des activités à haut risque (sports intenses, par exemple) dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par INCRELEX, jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée d'INCRELEX ait été définie.
- Les patients ou parents doivent signaler immédiatement à un médecin spécialiste toute suspicion de développement d'une tumeur bénigne ou maligne.
- Instructions concernant la variation et l'alternance des sites d'injection à chaque injection afin d'éviter l'apparition d'une lipodystrophie.
- Instructions quant à la nécessité de signaler l'apparition ou l'aggravation de ronflements, ceux-ci pouvant indiquer une croissance accrue des amygdales et/ou des végétations adénoïdes suite à l'instauration du traitement par INCRELEX.
- La survenue de maux de tête sévères, troubles de la vision et nausées et vomissements associés doivent être signalés au médecin.
- Tout boitement ou toute douleur à la hanche ou au genou doit être signalé au médecin pour donner lieu à une évaluation.

Un guide posologique et un calculateur de dose seront également fournis à l'intention du médecin et des patients afin de permettre une gestion individualisée de l'augmentation de la dose et de limiter au maximum les risques d'erreurs médicamenteuses et d'hypoglycémie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée et conformément à l'article 14(8) du Règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
PASS non interventionnelle : Afin d'évaluer la sécurité à long terme de la mécasermine initiée pendant la phase précoce de l'enfance et poursuivie à l'âge adulte, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats de l'étude de sécurité non interventionnelle (Global Increlex Patient Registry).	N/A, les rapports annuels de l'étude seront soumis avec la réévaluation annuelle.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable.
mécasermine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 10 mg de mécasérmine.
Chaque flacon contient 40 mg de mécasérmine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : alcool benzylique, chlorure de sodium, polysorbate 20, acide acétique glacial, acétate de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
Un flacon de 4 ml à usage multiple.
40 mg/4 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture, utiliser dans les 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/402/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

INCRELEX

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

INCRELEX 10 mg/ml solution injectable
mécasérmine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg/4 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable

Mécasermine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'INCRELEX et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INCRELEX ?
3. Comment utiliser INCRELEX ?
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver INCRELEX ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'INCRELEX et dans quel cas est-il utilisé ?

- INCRELEX est une solution contenant de la mécasermine qui est un facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (*insulin-like growth factor* ou IGF-1) synthétique mais similaire à l'IGF-1 produit par notre organisme.
- Il est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans très petits pour leur âge parce que leur organisme ne produit pas suffisamment d'IGF-1. Cette affection est appelée « déficit primaire en IGF-1 ».

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INCRELEX ?

N'utilisez jamais INCRELEX

- si vous avez une tumeur active ou non, cancéreuse ou non,
- si vous avez déjà eu un cancer,
- si vous souffrez d'une affection qui peut augmenter le risque de cancer,
- si vous êtes allergique à la mécasermine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- chez des prématurés ou des nouveau-nés car il contient de l'alcool benzylique.

Avertissements et précautions

Les enfants et adolescents traités par INCRELEX ont un risque augmenté de développer des tumeurs et excroissances (cancéreuses ou non). Si une nouvelle excroissance, lésion cutanée ou symptôme inattendu survient pendant ou après le traitement, consultez immédiatement votre médecin car la mécasermine peut jouer un rôle dans le développement d'un cancer.

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser INCRELEX.

- si vous avez une scoliose (colonne vertébrale incurvée). L'évolution de la scoliose doit alors être surveillée.
- si vous développez une claudication ou une douleur de la hanche ou du genou.
- si vous présentez une hypertrophie amygdalienne (grossissement des amygdales). Un examen régulier est alors à prévoir.
- si vous avez des symptômes d'augmentation de la pression du cerveau (hypertension intracrânienne), tels que des anomalies visuelles, des maux de tête, des nausées et/ou des vomissements ; vous devez alors contacter votre médecin pour avoir son avis.
- si vous faites une réaction allergique localisée au site d'injection ou une réaction allergique généralisée à INCRELEX. Contactez votre médecin dès que possible si vous présentez une éruption cutanée localisée. Demandez immédiatement l'aide d'un médecin si vous faites une réaction allergique généralisée (urticaire, difficultés à respirer, faiblesse, évanouissement et une sensation de malaise général).
- si vous avez terminé votre croissance (une fois les épiphyses des os soudées). Dans ce cas, INCRELEX ne peut pas vous aider à grandir et ne doit pas être utilisé.

Enfants de moins de 2 ans

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

Autres médicaments et INCRELEX

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veillez particulièrement à prévenir votre médecin si vous prenez de l'insuline ou d'autres anti-diabétiques. La dose de votre traitement devra peut-être être modifiée.

Grossesse, allaitement et fécondité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament

Avant le traitement par la mécasermine, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test de grossesse chez toutes les femmes en âge de procréer. Pendant le traitement, l'utilisation d'une contraception efficace est aussi recommandée chez toutes les femmes en âge de procréer.

La prise de la mécasermine devra être interrompue en cas de grossesse.

La mécasermine ne doit pas être administrée aux mères qui allaitent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

INCRELEX peut provoquer une hypoglycémie (effet indésirable très fréquent, voir rubrique 4) qui peut altérer votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de la baisse possible de votre capacité de concentration ou de réaction.

Vous devez éviter de vous livrer à des activités à haut risque (par ex. la conduite, etc) dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par INCRELEX, et jusqu'à ce qu'une dose n'entraînant aucun effet indésirable susceptible de rendre ces activités dangereuses ait pu être définie.

INCRELEX contient de l'alcool benzylique et du sodium.

INCRELEX contient de l'alcool benzylique, utilisé comme conservateur, qui peut provoquer des réactions toxiques et allergiques chez les nourrissons et les enfants de 3 ans ou moins.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser INCRELEX ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle est de 0,04 à 0,12 mg/kg de masse corporelle du patient, injecté deux fois par jour. Reportez-vous aux « Instructions d'utilisation » à la fin de cette notice.

Injectez INCRELEX juste sous la peau, peu avant ou après un repas ou un en-cas car il peut avoir des effets hypoglycémiantes semblables à ceux de l'insuline et provoquer ainsi une diminution du taux de sucre dans le sang (voir les hypoglycémies dans la rubrique 4). Si vous êtes dans l'impossibilité de manger pour une raison quelconque, n'injectez pas votre dose d'INCRELEX. Ne tentez pas de rattraper une dose oubliée en injectant deux doses la fois suivante. La dose suivante devra être prise comme d'habitude avec un repas ou une collation.

Injectez INCRELEX juste sous la peau, dans le haut du bras, la cuisse, le milieu du ventre (au niveau de l'estomac) ou la fesse. Changez de lieu d'injection à chaque fois. En aucun cas le produit ne doit être injecté dans une veine ou un muscle.

Utilisez INCRELEX uniquement si le produit est limpide et incolore.

La mécasermine est utilisée dans le cadre d'un traitement à long terme. Pour plus d'informations, adressez-vous à votre médecin.

Si vous avez utilisé plus d'INCRELEX que vous n'auriez dû

La mécasermine, comme l'insuline, peut diminuer le taux de sucre dans le sang (voir les hypoglycémies dans la rubrique 4)

Si vous avez injecté plus d'INCRELEX que la dose recommandée, contactez immédiatement votre médecin.

Un surdosage aigu peut provoquer une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Le traitement du surdosage aigu par la mécasermine doit s'attacher à corriger les effets hypoglycémiantes. Pour cela, il conviendra d'ingérer des boissons ou aliments sucrés. Si le patient n'est pas suffisamment conscient ou éveillé pour absorber une boisson sucrée, une injection de glucagon dans un muscle pourra être nécessaire pour augmenter la concentration de sucre dans le sang. Votre médecin ou infirmier vous expliquera comment faire une injection de glucagon.

Le surdosage à long terme peut engendrer une augmentation de la taille de certaines parties du corps (par ex., les mains, les pieds, certaines parties du visage) ou une croissance excessive du corps dans son ensemble. Si vous suspectez un surdosage à long terme, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser INCRELEX

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si une dose est oubliée, la dose suivante ne doit pas être augmentée pour compenser. La dose suivante doit être prise comme d'habitude, avec un repas ou une collation.

Si vous arrêtez d'utiliser INCRELEX

L'interruption ou l'arrêt précoce du traitement par la mécasermine peut mettre en péril le succès du traitement pour la croissance. Demandez l'avis de votre médecin avant de mettre fin au traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Les effets indésirables les plus fréquents avec la mécasermine sont les suivants : taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie), vomissement, réaction au site d'injection, maux de tête, et infections de l'oreille moyenne. Des réactions allergiques graves ont également été rapportées avec INCRELEX. Si vous ressentez un de ces effets, veuillez suivre les recommandations données pour chaque effet dans les paragraphes ci-dessous.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Tumeurs cancéreuses et non cancéreuses :

Une augmentation du nombre de tumeurs cancéreuses et non cancéreuses a été rapportée chez des patients traités par INCRELEX. Ce risque peut être augmenté si INCRELEX est utilisé pour une autre affection que celle mentionnée à la rubrique 1 ou à une dose plus élevée que celle recommandée à la rubrique 3.

Réactions allergiques graves (anaphylaxie)

Une urticaire généralisée, des difficultés respiratoires, des sensations vertigineuses, un gonflement du visage et / ou de la gorge ont été signalés suite à la prise de mécasermine. Arrêtez INCRELEX immédiatement et consultez d'urgence un médecin si vous développez une réaction allergique grave. Des réactions allergiques locales au site d'injection (démangeaisons, urticaire) ont également été signalées.

Chute de cheveux (alopécie)

Une chute des cheveux a aussi été rapportée après l'utilisation de mécasermine.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)

La mécasermine peut abaisser le taux de sucre sanguin. Les signes de l'hypoglycémie sont les suivants : sensations vertigineuses, fatigue, nervosité, faim, irritabilité, difficultés de concentration, transpiration, nausées et battements du cœur rapides ou irréguliers.

Une hypoglycémie sévère peut causer des évanouissements, des convulsions ou la mort. Arrêtez INCRELEX immédiatement et consultez d'urgence un médecin si vous développez des convulsions ou une perte de connaissance.

Si vous prenez INCRELEX, vous devez éviter de participer à des activités à haut risque (comme les activités physiques intensives) dans les 2 à 3 heures après l'injection d'INCRELEX, en particulier en début de traitement.

Avant de commencer le traitement par INCRELEX, le médecin ou l'infirmière vous expliquera comment traiter l'hypoglycémie. Vous devrez toujours avoir une source de sucre, telle que du jus d'orange, du gel de glucose, des bonbons, ou du lait, disponible au cas où des symptômes de l'hypoglycémie apparaîtraient. En cas d'hypoglycémie sévère, si vous ne réagissez pas à la prise de boissons sucrées ou si vous ne pouvez pas les consommer, une injection de glucagon sera nécessaire. Le médecin ou l'infirmière vous expliquera comment faire l'injection. Le glucagon, quand il est injecté, augmente le taux de sucre dans le sang. Il est important que vous ayez une alimentation équilibrée, comprenant non seulement des aliments contenant du sucre mais aussi des protéines et des matières grasses comme la viande et le fromage.

Au début du traitement et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée soit établie, le taux de sucre (glucose) dans le sang doit être contrôlé au bout du doigt avant chaque repas. Si des symptômes fréquents d'hypoglycémie ou d'hypoglycémie sévères surviennent, la surveillance du taux de sucre dans le sang doit être poursuivie indépendamment de la prise alimentaire et, si possible, en cas de symptômes d'hypoglycémie.

Hypertrophie au site d'injection (augmentation de la taille des tissus au site d'injection) et contusions
Ceci peut être évité en changeant le site d'injection à chaque injection (rotation des sites d'injection).

Appareil digestif

Des vomissements et des douleurs dans le haut du ventre ont été rapportés lors du traitement par la mécasermine.

Infections

Des infections des oreilles moyennes ont été observées chez des enfants traités par la mécasermine.

Système musculo-squelettique

Des douleurs articulaires et des douleurs de membres ont été rapportés lors du traitement par la mécasermine .

Système nerveux

Des maux de têtes ont été rapportés lors du traitement par la mécasermine.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

Convulsions

Des convulsions (crises) ont été observées avec le traitement par la mécasermine. Des vertiges et des tremblements ont aussi été rapportés avec le traitement par la mécasermine.

Anomalies cardiaques

Un rythme cardiaque rapide et des bruits cardiaques anormaux ont été reportés lors du traitement par la mécasermine.

Augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Une augmentation de la glycémie a également été observée avec le traitement par la mécasermine.

Hypertrophie des amygdales ou des végétations adénoïdes

La mécasermine peut provoquer une augmentation du volume de vos amygdales ou de vos végétations. Les signes de cette hypertrophie sont notamment les suivants : ronflements, difficultés à respirer ou à avaler, apnée du sommeil (arrêt bref de la respiration pendant le sommeil) ou présence de liquide dans l'oreille moyenne, ainsi que des infections de l'oreille. L'apnée du sommeil peut être à l'origine de somnolences importantes pendant la journée. Consultez votre médecin si vous êtes importuné par ce type de symptômes. Votre médecin devra examiner régulièrement vos amygdales/végétations.

Augmentation du volume du thymus

Une augmentation du volume du thymus (un organe spécialisé du système immunitaire) a été observée lors du traitement par la mécasermine.

Oedème papillaire

Un gonflement à l'arrière des yeux (lié à l'augmentation de la pression dans le cerveau) peut être observé par un médecin ou un opticien lors du traitement par la mécasermine.

Hypoacousie (perte auditive)

Hypoacousie (perte auditive), douleur auriculaire et fluides dans l'oreille moyenne ont été observés lors du traitement par la mécasermine. Appelez votre médecin si vous développez des problèmes d'audition.

Aggravation d'une scoliose (causée par une croissance rapide)

Si vous avez une scoliose, vous aurez besoin d'être souvent examiné afin de détecter toute augmentation de la courbure de votre colonne vertébrale. Des douleurs dans les muscles ont également été observées avec le traitement par la mécasermine.

Appareil reproductif

Une augmentation du volume des seins a été observée lors du traitement par la mécasermine.

Appareil digestif

Des douleurs dans le ventre ont été rapportées lors du traitement par la mécasermine.

Modifications de la peau et des cheveux

Un épaississement de la peau, des taches cutanées de type grains de beauté, et une modification de la texture des cheveux ont été observés lors du traitement par la mécasermine.

Réactions au site d'injection

Des réactions comprenant des douleurs, irritations, saignements, ecchymoses, rougeur et induration ont été rapportées avec le traitement par INCRELEX. Les réactions au site d'injection peuvent être évitées en changeant le site d'injection à chaque injection (rotation des sites d'injection).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

Augmentation de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne)

INCRELEX peut parfois causer une augmentation temporaire de la pression dans le crâne. Les symptômes de l'hypertension intracrânienne peuvent inclure des anomalies visuelles, des maux de tête, des nausées et/ou des vomissements. Informez votre médecin immédiatement si vous avez un de ces symptômes. Ce dernier pourra alors vérifier s'il s'agit ou non d'une hypertension intracrânienne. S'il s'agit effectivement de cela, votre médecin décidera peut-être de réduire ou d'interrompre provisoirement le traitement par la mécasermine. Le traitement par la mécasermine pourra être repris une fois que l'épisode d'hypertension intracrânienne est terminé.

Anomalies cardiaques

Chez certains patients traités par INCRELEX, une échographie du cœur (échocardiographie) a montré une augmentation de la taille du muscle cardiaque et une anomalie de fonctionnement des valves cardiaques. Votre médecin pourra effectuer une échocardiographie avant, durant et après le traitement par INCRELEX.

Réactions au site d'injection

Des réactions incluant des éruptions, des gonflements et des boules de graisse ont été rapportées avec le traitement par INCRELEX. Les réactions au site d'injection peuvent être évitées en changeant le site d'injection à chaque injection (rotation des sites d'injection).

Prise de poids

Des prises de poids ont été observées lors du traitement par la mécasermine.

D'autres effets indésirables peu fréquents rencontrés lors du traitement par la mécasérmine inclus dépression et nervosité.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver INCRELEX ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Après première utilisation, le flacon peut être conservé jusqu'à 30 jours entre 2°C et 8°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient INCRELEX ?

- La substance active est la mécasérmine. Un ml contient 10 mg de mécasérmine. Chaque flacon contient 40 mg de mécasérmine.
- Les autres composants sont : alcool benzylique, chlorure de sodium, polysorbate 20, acide acétique glacial, acétate de sodium et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « INCRELEX contient de l'alcool benzylique et du sodium »).

Qu'est-ce qu'INCRELEX et contenu de l'emballage extérieur

INCRELEX est une solution injectable incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescente fournie en flacon en verre fermé par un bouchon et un opercule. Le flacon contient 4 ml de solution.

Boîte de 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :
Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux

France

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

<-----

INSTRUCTIONS d'utilisation

INCRELEX doit être administré à l'aide d'aiguilles d'injection et de seringues stériles à usage unique qui peuvent être fournies par votre médecin, pharmacien ou infirmière. La contenance des seringues doit être assez faible pour fournir une précision suffisante lors du prélèvement de la dose prescrite dans le flacon.

Préparation de la dose à injecter

1. Lavez-vous les mains avant de préparer INCRELEX pour l'injection.
2. Utilisez une nouvelle seringue/aiguille à chaque injection. N'utilisez les seringues et les aiguilles qu'une seule fois. Jetez-les ensuite comme il convient dans un collecteur pour objets tranchants (comme un récipient pour déchets de soins à risques infectieux), récipient plastique rigide (comme une bouteille de détergent), ou un récipient en métal (comme une boîte de café vide). **Ne partagez jamais** les aiguilles et les seringues avec une autre personne.
3. Vérifiez que la solution est bien limpide et incolore. N'utilisez pas le produit au-delà de la date de péremption (qui apparaît sur l'étiquette après la mention EXP et qui fait référence au dernier jour du mois) ou s'il est trouble ou si vous voyez des particules. Si le flacon a gelé, jetez-le de manière appropriée. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus.
4. Si vous utilisez un flacon neuf, retirez le capuchon protecteur. N'enlevez pas le bouchon en caoutchouc.
5. Essayez le bouchon en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool afin de prévenir la contamination du flacon par des germes pouvant être introduits lors des insertions répétées des aiguilles (voir la figure 1).



Figure 1 : Coton imbibé d'alcool sur le bouchon

6. Avant d'introduire l'aiguille dans le flacon, tirez sur le piston pour aspirer dans la seringue une quantité d'air égale à la dose prescrite. Traversez le bouchon en caoutchouc avec l'aiguille, et pressez le piston pour injecter l'air dans le flacon (voir la figure 2).

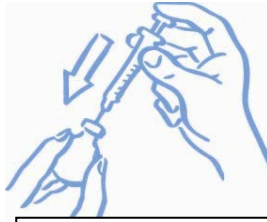


Figure 2 : Injectez l'air dans le flacon

7. Laissez la seringue dans le flacon et retournez les deux tête en bas. Tenez fermement la seringue et le flacon (voir la figure 3).



Figure 3 : Préparation du prélèvement

8. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est bien dans le liquide (voir la figure 4). Tirez sur le piston pour prélever la dose correcte dans la seringue (voir la figure 5).



Figure 4 : Pointe dans le liquide



Figure 5 : Prélèvement de la dose correcte

9. Avant de sortir l'aiguille du flacon, vérifiez que la seringue ne contient pas de bulles d'air. Si des bulles sont présentes dans la seringue, tenez le flacon et la seringue de façon à ce que l'aiguille soit dressée droit vers le haut et tapotez le côté de la seringue jusqu'à ce que les bulles flottent au sommet. Expulsez les bulles avec le piston et aspirez de nouveau du liquide jusqu'à ce que vous ayez la dose correcte (voir la figure 6).



Figure 6 : Expulsion des bulles d'air et remplissage de la seringue

10. Retirez l'aiguille du flacon et remettez le capuchon protecteur. Ne laissez pas l'aiguille toucher quoi que ce soit. Vous êtes alors prêt à injecter (voir la figure 7).



Figure 7 : Prêt à injecter

Injection de la dose

Injectez INCRELEX conformément aux instructions de votre médecin.

Ne pratiquez pas l'injection si vous êtes dans l'impossibilité de manger avant ou après l'injection.

1. Choisissez l'endroit où injecter le produit (haut du bras, cuisse, fesse ou ventre ; voir ci-dessous). Vous devez changer de lieu d'injection à chaque fois (alterner les sites d'injection), pour éviter la formation d'un amas de tissu graisseux sous la peau (lipohypertrophie) causé par des injections répétées au même endroit.



Haut du bras



Cuisse



Fesse



Ventre

2. Nettoyez la peau à l'endroit où sera réalisée l'injection à l'aide d'alcool ou d'eau et de savon. Veillez à ce que le site d'injection soit bien sec avant de faire la piqûre.

3. Pincez légèrement la peau. Introduisez l'aiguille comme vous l'a montré le médecin. Relâchez la peau (voir la figure A).



Figure A : Pincez légèrement la peau et injectez comme on vous l'a appris.

4. Pressez lentement le piston jusqu'au bout de la seringue en vous assurant de bien injecter tout le liquide. Retirez l'aiguille en tirant tout droit et, pendant quelques secondes, appuyez doucement avec un coton ou une compresse sur le point où vous avez piqué. **Ne frottez pas la zone d'injection** (voir la figure B).



Figure B : Appuyez (sans frotter) avec une compresse ou du coton.

5. Suivez les instructions du médecin pour jeter l'aiguille et la seringue. Ne replacez pas le capuchon sur la seringue. Les aiguilles et seringues usagées doivent être jetées dans des conteneurs spéciaux pour objets tranchants (de type poubelle pour matériaux à risque biologique), un conteneur en plastique rigide (de type flacon de détergent) ou un conteneur en métal (de type boîte de café vide). Les conteneurs utilisés doivent être fermés et jetés comme il convient conformément aux instructions de votre médecin.