

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

INCRELEX 10 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg mekasermina*.

Jedna bočica od 4 ml sadrži 40 mg mekasermina*.

*Mekasermin je ljudski inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK u bakteriji *Escherichia coli*.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml sadrži 9 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bezbojna do blago žuta i bistra do blago opalescentna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za dugotrajno liječenje zatajenja rasta kod djece i adolescenata od 2 do 18 godina s potvrđenom teškom primarnom deficijencijom inzulinu sličnog faktora rasta 1 (primarna deficijencija IGF-a).

Teška primarna deficijencija IGF-a definira se pomoću:

- vrijednosti standardne devijacije visine $\leq -3,0$ i
- bazalnih razina IGF-1 ispod 2,5 percentile za dob i spol i
- dovoljne količine hormona rasta.
- Isključenjem sekundarnih oblika deficijencije IGF-1, kao što su malnutricija, hipopituitarizam, hipotireoza ili kroničnog liječenja farmakološkim dozama protuupalnih steroida.

Teška primarna deficijencija IGF-a obuhvaća bolesnike s mutacijama receptora hormona rasta (GH receptor; GHR), post-GHR signalnog puta i defektima gena IGF-1; oni nemaju nedostatak hormona rasta, te se stoga, od njih ne može očekivati da adekvatno odgovore na egzogeno liječenje hormonom rasta. U nekim slučajevima, kada se smatra potrebnim, liječnik može odlučiti pomoći u postavljanju dijagnoze provedbom testa stvaranja IGF-1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mekaserminom trebaju provoditi liječnici koji su iskusni u dijagnozi i zbrinjavanju bolesnika s poremećajima rasta.

Doziranje

Dozu treba prilagoditi za svakog bolesnika. Preporučena početna doza mekasermina je 0,04 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno putem supkutane injekcije. Ako ne dođe do značajnih nuspojava tijekom najmanje tjedan dana, doza se može povećavati za po 0,04 mg/kg do maksimalne doze od 0,12 mg/kg koja se daje dva puta dnevno. Maksimalno doziranje od 0,12 mg/kg dva puta dnevno ne smije se premašiti jer to može povećati rizik od novotvorine (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

Ako bolesnik ne tolerira preporučenu dozu, može se razmotriti liječenje manjom dozom. Uspjeh liječenja treba procjenjivati na temelju brzine rasta. Najniža doza povezana sa značajnim povećanjem rasta kod pojedinog bolesnika bila je 0,04 mg/kg dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost mekasermina kod djece u dobi ispod 2 godine nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Stoga se primjena ovog lijeka ne preporučuje kod djece u dobi ispod 2 godine.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Ograničeni su podaci o farmakokinetici mekasermina u djece s oštećenjem jetre u ovoj specifičnoj populaciji bolesnika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a. Preporučuje se dozu prilagoditi svakom pojedinom bolesniku kako je opisano u dijelu koji se odnosi na doziranje.

Oštećenje bubrega

Ograničeni su podaci o farmakokinetici mekasermina u djece s oštećenjem bubrega u ovoj specifičnoj populaciji bolesnika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a. Preporučuje se dozu prilagoditi svakom pojedinom bolesniku kako je opisano u dijelu koji se odnosi na doziranje.

Način primjene

INCRELEX treba primjenjivati putem supkutane injekcije neposredno prije ili nakon obroka ili užine. Ako s preporučenim dozama dođe do hipoglikemije, unatoč adekvatnom unosu hrane, dozu treba smanjiti. Ako bolesnik ne može jesti, iz bilo kojeg razloga, ovaj lijek se ne smije primijeniti.

Na početku liječenja lijekom INCRELEX te sve dok se ne utvrdi doza koja se dobro podnosi, preporučuje se preprandijalna kontrola razine glukoze. U slučaju čestih simptoma hipoglikemije ili teške hipoglikemije, kontrolu razine glukoze u krvi potrebno je nastaviti bez obzira na preprandijalno stanje i, ako je moguće, u samom slučaju pojave simptoma hipoglikemije.

Doza mekasermina ne smije se nikad povećavati kako bi se nadoknadile jedna ili više propuštenih doza.

Mjesta injiciranja treba mijenjati prilikom svakog davanja kako bi se spriječila lipohipertrofija.

INCRELEX se ne smije primjenjivati intravenski.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Otopina treba biti bistra odmah nakon vađenja iz hladnjaka. Ako je otopina mutna ili sadrži čestice, ne smije se injicirati.

INCRELEX se treba primjenjivati korištenjem jednokratnih, sterilnih štrcaljki i igala. Štrcaljke trebaju biti dovoljno malog volumena kako bi se propisana doza mogla izvući iz bočice s razumnom preciznošću.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

INCRELEX je kontraindiciran u djece i adolescenata s aktivnom ili suspektnom novotvorinom, ili bilo kojim stanjem ili medicinskom anamnezom koja povećava rizik od dobroćudne ili zloćudne novotvorine.

Terapiju treba prekinuti ako se pojave dokazi novotvorine.

Kako INCRELEX sadrži benzilni alkohol, ne smije se davati prijevremeno rođenoj dojenčadi ili novorođenčadi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dobroćudne i zloćudne novotvorine

Postoji povećan rizik od dobroćudne i zloćudne novotvorine u djece i adolescenata liječenih INCRELEXOM, budući da IGF-1 ima ulogu u iniciranju i progresiji benignih i zloćudnih tumora.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i dobroćudne i zloćudne novotvorine u djece i adolescenata koji su primali terapiju INCRELEXOM. Ti su slučajevi predstavljali više različitih zloćudnih bolesti i uključivali rijetke zloćudne bolesti koje se obično ne viđaju u djece (vidjeti dio 4.8). Povećanje rizika od novotvorine može biti veće u bolesnika koji primaju INCRELEX za neodobrene indikacije ili u većoj dozi od preporučenih doza. Trenutna znanja o IGF-1 biologiji ukazuju da IGF-1 ima ulogu u zloćudnim bolestima svih organa i tkiva. Liječnici stoga trebaju budno paziti na pojavu bilo kojeg simptoma potencijalne zloćudne bolesti. Ako se razvije benigna ili maligna novotvorina, liječenje INCRELEXOM potrebno je trajno prekinuti i zatražiti odgovarajuću stručnu medicinsku skrb.

Mekasermin nije zamjena za liječenje hormonom rasta.

Mekasermin se ne bi smjelo koristiti za poticanje rasta u bolesnika sa zatvorenim epifizama.

Mekasermin treba primjenjivati neposredno prije ili nakon obroka ili užine, jer može imati hipoglikemijski učinak slično inzulinu. Posebnu pozornost treba obratiti na malu djecu, djecu s anamnezom hipoglikemije i djecu s neredovitim unosom hrane. Bolesnici trebaju izbjegavati bilo kakve visokorizične aktivnosti unutar 2-3 sata nakon doziranja, osobito pri započinjanju liječenja mekaserminom, dok se ne utvrdi doza INCRELEXA koja se dobro podnosi. Ako je osoba s teškom hipoglikemijom bez svijesti ili zbog bilo kojeg drugog razloga ne može normalno uzimati hranu, može biti potrebna injekcija glukagona. Glukagon treba biti dostupan osobama s anamnezom teške hipoglikemije. U vrijeme izdavanja prvog recepta, liječnici trebaju obučiti roditelje o znakovima, simptomima i liječenju hipoglikemije, uključujući i davanje injekcije glukagona.

Možda će biti potrebno smanjiti doze inzulina i/ili drugih hipoglikemijskih lijekova osobama s dijabetesom koje uzimaju ovaj lijek.

Kod svih bolesnika preporučuje se učiniti ehokardiogram prije započinjanja liječenja mekaserminom. Bolesnici koji prekidaju liječenje također trebaju obaviti ehokardiogram. Bolesnike s abnormalnim nalazima ehokardiograma ili kardiovaskularnim simptomima treba redovito kontrolirati ehokardiografijom.

Za vrijeme korištenja ovog lijeka prijavljena je hipertrofija limfoidnog tkiva (npr. tonzilarnog) povezana s komplikacijama, kao što su hrkanje, apneja za vrijeme spavanja i kronični izljevi u srednjem uhu. Bolesnici trebaju obavljati povremene preglede, a pri pojavi kliničkih simptoma, radi isključenja tih mogućih komplikacija ili zbog započinjanja odgovarajućeg liječenja.

Intrakranijska hipertenzija s papiloedemom, promjenama vida, glavoboljom, mučninom i/ili povraćanjem prijavljena je kod bolesnika liječenih mekaserminom, kako je prijavljeno s terapijskom primjenom hormona rasta. Znakovi i simptomi povezani s intrakranijskom hipertenzijom riješili su se

nakon prekida doziranja. Preporučuju se pregledi očne pozadine prije započinjanja i periodički za vrijeme terapije mekaserminom i pri pojavi kliničkih simptoma.

Iskliznuće epifize glave femura (koje može dovesti do avaskularne nekroze) i napredovanje skolioze mogu se dogoditi kod bolesnika koji iskuse brzi rast. Za vrijeme liječenja mekaserminom treba pratiti pojavu navedenih stanja i drugih simptoma i znakova za koje se zna da su povezani s liječenjem hormonom rasta. Svakog bolesnika kod kojeg se pojavi šepanje ili se žali na bol u kuku ili koljenu treba pregledati.

U iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika liječenih INCRELEXOM, prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti, urtikarije, pruritusa i eritema. Ti su slučajevi primijećeni i kao sistemske i/ili kao lokalne reakcije na mjestu injiciranja. Prijavljen je mali broj slučajeva koji su upućivali na anafilaksiju koja je zahtijevala hospitalizaciju. Roditelji i bolesnici trebaju biti informirani da su takve reakcije moguće i ako se dogodi sistemska alergijska reakcija, treba prekinuti liječenje i potražiti brzu medicinsku pomoć.

Liječenje treba ponovno razmotriti ako nakon godine dana bolesnici i dalje ne reagiraju na liječenje.

Bolesnici koji imaju alergijske reakcije na injicirani IGF-1, koji imaju neočekivano visoke vrijednosti IGF-1 u krvi nakon injiciranja, ili kod kojih ne dolazi do rasta, a nema utvrđenog razloga za to, možda stvaraju antitijela na IGF-1. To može biti posljedica proizvodnje anti-IGF-1 IgE antitijela, održavajućih antitijela odnosno neutralizirajućih antitijela. U takvim slučajevima treba razmotriti testiranje na antitijela.

Pomoćne tvari

INCRELEX sadrži 9 mg/ml benzilnog alkohola koji služi kao konzervans.

Benzilni alkohol može prouzročiti toksične reakcije i anafilaktoidne reakcije kod dojenčadi i djece u dobi do 3 godine.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Možda će biti potrebno smanjiti doze inzulina i/ili drugih hipoglikemijskih lijekova (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Negativan test na trudnoću preporučuje se svim ženama u reproduktivnoj dobi prije liječenja mekaserminom. Također se preporučuje da sve žene u reproduktivnoj dobi koriste odgovarajuća sredstva kontracepcije tijekom liječenja.

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničene količine podataka za primjenu mekasermina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna glede reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ovaj lijek ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Dojenje se ne preporučuje tijekom uzimanja INCRELEXA zato što nema dovoljno informacija o izlučivanju mekasermina u majčino mlijeko.

Plodnost

Mekasermin je ispitan u teratogenom ispitivanju kod štakora i nije imao učinaka na fetus do doze od 16 mg/kg (20 puta veća od maksimalne dozvoljene doze kod ljudi na temelju površine tijela) i u teratogenom ispitivanju kod kunića, bez učinaka na fetus u dozi od 0,5 mg/kg (2 puta većoj od maksimalne dozvoljene doze kod ljudi temeljeno na površini tijela). Pri primjeni intravenskih doza od 0,25, 1 i 4 mg/dan (do 4 puta većih od kliničke izloženosti kod maksimalne dozvoljene doze kod ljudi temeljeno na AUC), mekasermin nije imao učinaka na plodnost štakora.

Učinci mekasermina na nerođeno dijete nisu ispitani. Stoga ne postoji dovoljno medicinskih informacija kako bi se utvrdilo postoje li značajni rizici za fetus. Studije s mekaserminom nisu provedene u dojilja. INCRELEX se ne smije davati trudnicama ili dojiljama. Negativan test na trudnoću i odgovarajuća kontracepcija potrebni su u svih žena prije perioda menopauze koje primaju INCRELEX.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U slučaju epizoda hipoglikemije INCRELEX može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Hipoglikemija je vrlo česta nuspojava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o nuspojavama dobiveni su od ukupno 413 bolesnika s deficijencijom IGF-a uključenih u kliničko ispitivanje, uključujući 92 bolesnika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a. Podaci su također prikupljeni i iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

Najčešće prijavljene nuspojave iz kliničkih ispitivanja bile su su glavobolja (44%), hipoglikemija (28%), povraćanje (26%), hipertrofija na mjestu injiciranja (17%) i otitis media (17%) .

Intrakranijalna hipertenzija/povišen intrakranijalni tlak javila se kod 4 (0,96%) bolesnika iz kliničkih ispitivanja te kod ispitanika u dobi od 7 do 9 godina koji nisu prethodno liječeni.

Za vrijeme kliničkih ispitivanja drugih indikacija ukupno u približno 300 bolesnika, prijave o lokalnoj i/ili sistemske preosjetljivosti primljene su za 8% bolesnika. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je i prijava o sistemske preosjetljivosti, gdje su neki slučajevi ukazivali na anafilaksiju. Nakon stavljanja lijeka u promet primljene su i prijave o lokalnim alergijskim reakcijama.

Kod nekih bolesnika mogu se razviti antitijela na mekasermin. Nije zabilježeno usporavanje rasta kao posljedica razvoja antitijela.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 sadrži vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) nuspojave koje su se pojavljivale u kliničkim ispitivanjima. U svakoj grupi učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Druge nuspojave identificirane su tijekom primjene INCRELEXA nakon odobrenja lijeka. Budući da su te reakcije dobrovoljno prijavljene od populacije nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti učestalost tih nuspojava (nepoznato).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima	Nuspojave primijećene nakon stavljanja lijeka u promet
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Često</u> : hipertrofija timusa	
Poremećaji imunološkog sustava		<u>Nepoznato</u> : sistemska preosjetljivost (anafilaksija, generalizirana urtikarija, angioedem, dispneja), lokalne alergijske reakcije na mjestu injiciranja (svrbež, urtikarija)
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> : hipoglikemija <u>Često</u> : hipoglikemijski napadaj, hiperglikemija	
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> : depresija, nervoza	
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> : glavobolja <u>Često</u> : konvulzije, omaglica, tremor <u>Manje često</u> : benigna intrakranijalna hipertenzija	
Poremećaji oka	<u>Često</u> : papiloedem	
Poremećaji uha i labirinta	<u>Vrlo često</u> : otitis media <u>Često</u> : hipoakuzija, bol u uhu, tekućina u srednjem uhu	
Srčani poremećaji	<u>Često</u> : šum na srcu, tahikardija <u>Manje često</u> : kardiomegalija, hipertrofija klijetki, insuficijencija mitralnog zaliska, insuficijencija trikuspidalnog zaliska	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Često</u> : apneja u snu, adenoidna hipertrofija, tonzilarna hipertrofija, hrkanje	
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> : povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena <u>Često</u> : bol u abdomenu	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Često</u> : hipertrofija kože, abnormalna tekstura kose	<u>Nepoznato</u> : alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> : artralgiya, bol u udovima <u>Često</u> : skolioza, mijalgija	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> : melanocitni nevus	<u>Nepoznato</u> : dobroćudne i zloćudne novotvorine
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Često</u> : ginekomastija	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često:</u> hipertrofija na mjestu injiciranja, modrice na mjestu injiciranja <u>Često:</u> bol na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, hematoma na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, otvrdnuće na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, iritacija na mjestu injiciranja <u>Manje često:</u> osip na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, lipohipertrofija	
Pretrage	<u>Manje često:</u> porast tjelesne težine	
Operativni i medicinski postupci	<u>Često:</u> postavljanje ventilacijske cijevčice u uho	

Opis odabranih nuspojava

Novotvorine

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su dobroćudne i zloćudne novotvorine u djece i adolescenata koji su primali terapiju INCRELEXOM. Ti su slučajevi predstavljali više različitih zloćudnih bolesti i uključivali rijetke zloćudne bolesti koje se obično ne viđaju u djece (vidjeti dijelove 4.4 i 4.3).

Sistemska/lokalna preosjetljivost

Kliničko ispitivanje

Za vrijeme kliničkih ispitivanja drugih indikacija (ukupno u približno 300 bolesnika), 8% bolesnika prijavilo je lokalne i/ili sistemske reakcije preosjetljivosti. Svi slučajevi bili su blage ili umjerene težine i niti jedan nije bio ozbiljan.

Prijave nakon stavljanja lijeka u promet

Sistemska preosjetljivost uključivala je simptome kao što su anafilaksija, generalizirana urtikarija, angioedem i dispneja. Simptomi u slučajevima koji su upućivali na anafilaksiju uključivali su koprivnjaču, angioedem i dispneju. Nekim bolesnicima bilo je potrebno bolničko liječenje. Nakon ponovne primjene lijeka, simptomi se nisu ponovno pojavili kod svih bolesnika. Također je bilo prijava o lokalnim alergijskim reakcijama na mjestu injiciranja. Obično su to bili pruritus i urtikarija.

Hipoglikemija

Od 115 (28%) ispitanika koji su doživjeli jednu ili više epizoda hipoglikemije, 6 ispitanika doživjelo je hipoglikemijski napadaj jednom ili više puta. Simptomatska hipoglikemija općenito je izbjegnuta kada su obrok ili užina konzumirani ili neposredno prije ili nakon primjene lijeka INCRELEX.

Hipertrofija na mjestu injiciranja

Ova reakcija pojavila se kod 71 (17%) ispitanika iz kliničkih ispitivanja i općenito je pripisana nepravilnom rotiranju mjesta injiciranja. Kada su mjesta injiciranja bila pravilno raspoređena, smetnje su se povukle.

Tonzilarna hipertrofija

Ovo je primijećeno kod 38 (9%) ispitanika, posebice u prvoj i drugoj godini terapije s manjim tonzilarnim rastom tijekom narednih godina.

Hrkanje

Ovo se općenito pojavljivalo tijekom prve godine liječenja, a prijavljeno je kod 30 ispitanika (7%).

Intrakranijalna hipertenzija/povišen intrakranijalni tlak

Pojavila se kod 4 ispitanika (0,96%): u dva ispitanika uzimanje INCRELEXA bilo je prekinuto i nije kasnije nastavljano; u dva se ispitanika događaj nije ponovno pojavio nakon ponovne uporabe INCRELEXA u smanjenoj dozi. Sva su se 4 ispitanika oporavila bez posljedica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje može dovesti do hipoglikemije.

Liječenje akutnog predoziranja mekaserminom treba biti usmjereno na ublažavanje svih hipoglikemijskih učinaka. Potrebno je oralno uzimati glukozu ili hranu. Ako predoziranje rezultira gubitkom svijesti, može biti potrebno intravensko davanje glukoze ili parenteralni glukagon kako bi se poništio hipoglikemijski učinak.

Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima akromegalije ili gigantizma. Predoziranje može dovesti do suprafiziološke razine IGF-1 i može povećati rizik od dobroćudne i zloćudne novotvorine.

U slučaju akutnog ili kroničnog predoziranja, primjena INCRELEXA mora se odmah prekinuti. Ako se primjena INCRELEXA ponovno započne, ne smije se prekoračiti preporučeno dnevno doziranje (vidjeti dio 4.2)

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hormoni i analozi hipofize i hipotalamusa, somatotropin i agonisti somatotropina, ATK oznaka: H01AC03

Mekasermin je ljudski inzulinu sličan faktor rasta-1 (rhIGF-1) dobiven tehnologijom rekombinantne DNK. IGF-1 se sastoji od 70 aminokiselina u jednom lancu s tri intramolekularna disulfidna mosta i molekularne težine od 7649 daltona. Sekvenca aminokiselina u lijeku identična je onoj u endogenom, ljudskom IGF-1. Protein rhIGF-1 sintetiziran je u bakteriji (*E. coli*) koja je modificirana dodatkom gena za ljudski IGF-1.

Mehanizam djelovanja

Inzulinu sličan faktor rasta-1 (IGF-1) osnovni je hormonalni medijator staturalnog rasta. U normalnim okolnostima hormon rasta vezuje se za svoj receptor u jetri i drugim tkivima, i stimulira sintezu/lučenje IGF-1. U ciljnim tkivima, tip 1 receptora za IGF-1, koji odgovara receptoru inzulina, aktivira se pomoću IGF-1, dovodeći do međustaničnog signaliziranja koje stimulira višestruke procese, koji dalje vode do staturalnog rasta. Metabolička djelovanja IGF-1 su dijelom usmjerene na stimuliranje preuzimanja glukoze, masnih kiselina i aminokiselina tako da metabolizam podržava rastuća tkiva.

Farmakodinamički učinci

Iskazana su sljedeća djelovanja za endogeni ljudski IGF-1:

Rast tkiva

Rast kostura ostvaruje se na epifiznim pločama na krajevima kosti koja raste. Rast i metabolizam stanica epifiznih ploča izravno su stimulirani hormonom rasta i IGF-1.

Rast organa: liječenje nedostatka IGF-1 kod štakora s rhIGF-1 rezultira rastom cijelog tijela i organa.

Rast stanica: receptori IGF-1 postoje u većini tipova stanica i tkiva. IGF-1 ima mitogeno djelovanje koje vodi do povećanog broja stanica u tijelu.

Metabolizam ugljikohidrata

IGF-1 potiskuje jetreno stvaranje glukoze, stimulira perifernu utilizaciju glukoze i može sniziti razinu glukoze u krvi i izazvati hipoglikemiju.

IGF-1 ima inhibitorni učinak na lučenje inzulina.

Metabolizam kostiju/minerala

Cirkulirajući IGF-1 igra važnu ulogu u stjecanju i održavanju koštane mase. IGF-1 povećava gustoću kostiju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedeno je pet kliničkih ispitivanja (4 otvorena ispitivanja i 1 dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano) s INCRELEXOM. 92 pedijatrijskih ispitanika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a dobivalo je supkutane doze mekasermina, općenito u rasponu od 60 do 120 µg/kg, davano dva puta dnevno. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanja na temelju iznimno niskog stasa, sporog rasta, niskih koncentracija serumskog IGF-1 i normalnog lučenja hormona rasta. Na početku ispitivanja osamdeset i tri (83) od ukupno 92 ispitanika nisu bili prethodno liječeni INCRELEXOM, a 81 je ispitanik primao terapiju INCRELEXOM najmanje jednu godinu. Početne odlike 81 bolesnika procijenjene u primarnim i sekundarnim analizama djelotvornosti iz kombiniranih ispitivanja bile su (srednja vrijednost ± SD): kronološka dob (godine): $6,8 \pm 3,8$; raspon dobi (godine): od 1,7 do 17,5; visina (cm): $84,1 \pm 15,8$; rezultat standardne devijacije visine (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; brzina rasta (cm/god): $2,6 \pm 1,7$; SDS brzine rasta: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; SDS IGF-1: $-4,2 \pm 2,0$; i koštana dob (godine): $3,8 \pm 2,8$. Od toga, 72 (89%) imalo je fenotip sličan Laronovom sindromu; 7 (9%) imalo je deleciju gena za hormon rasta, 1 (1%) je imao anti-tijela koja neutraliziraju hormon rasta, a 1 (1%) je imao izolirani genetski nedostatak hormona rasta. Četrdeset i šest (57%) ispitanika bilo je muškog spola; 66 (81%) su bili bijelci. Sedamdeset i četiri (91%) ispitanika bilo je na početku ispitivanja u predpubertetskom razdoblju.

Godišnji rezultati za brzinu rasta, SDS brzine rasta i SDS visine do 8. godine prikazani su u Tablici 2. Podaci o brzini rasta prije liječenja dostupni su za 75 ispitanika. Brzine rasta u određenoj godini liječenja bile su uspoređivane sparenim t-testom s brzinom rasta istog ispitanika prije početka liječenja koji je dovršio liječenje u toj godini. Brzine rasta od 2 do 8 godine ostale su statistički veće nego u početku. Za 21 ispitanika visine blizu odrasloj dobi, koji nije prethodno liječen, srednja vrijednost (± SD) razlike između uočenog porasta u visini naspram očekivanog prema Laronu, bila je približno 13 cm (± 8 cm) nakon prosječno 11 godina liječenja.

Tablica 2: Godišnji rezultati visine po broju godina liječenja INCRELEXOM

	Pre-Tx	Godina 1	Godina 2	Godina 3	Godina 4	Godina 5	Godina 6	Godina 7	Godina 8
Brzina rasta (cm/god.)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Srednja vrijednost (SD)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Srednja vrijednost (SD) za promjenu u odnosu na pre-Tx		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
P-vrijednost za promjenu u odnosu na pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
SDS brzine rasta									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Srednja vrijednost (SD)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Srednja vrijednost (SD) za promjenu u odnosu na pre-Tx		+5,2 (2,9)	+3,4 (2,4)	+3,3 (2,3)	+3,2 (2,1)	+3,2 (2,1)	+3,3 (2,0)	+3,0 (2,1)	+3,3 (2,7)
P-vrijednost za promjenu u odnosu na pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
SDS visine									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Srednja vrijednost (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)
Srednja vrijednost (SD) za promjenu u odnosu na pre-Tx		+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-vrijednost za promjenu u odnosu na pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = Prije liječenja; SD = Standardna devijacija; SDS = Rezultat standardne devijacije
[1] P-vrijednosti za usporedbu naspram pre-Tx vrijednosti izračunate su pomoću sparenih t-testova.

Za ispitanike s koštanom dobi dostupnom najmanje 6 godina nakon početka liječenja, srednje povećanje koštane dobi uspoređeno je sa srednjim povećanjem kronološke dobi; za ove se ispitanike to ne čini kao klinički značajan napredak koštane dobi u odnosu na kronološku dob.

Djelotvornost je ovisna o dozi. Doza od 120 µg/kg primjenjivana supkutano (s.c.) i dva puta dnevno bila je povezana s najvećim odgovorima rasta.

Među svim ispitanicima uključenima u sigurnosnu procjenu (n=92), 83% ispitanika prijavilo je najmanje jedan štetni događaj za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije došlo do smrtnih slučajeva tijekom ispitivanja. Niti jedan od ispitanika nije prekinuo ispitivanje radi nastalih štetnih događaja.

Najčešće prijavljivani štetni događaj bila je hipoglikemija i zato je potrebno posvetiti odgovarajuću pozornost prehrani u odnosu na doziranje.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost supkutanog mekasermina kod ispitanika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a nije utvrđena. Bioraspoloživost mekasermina, nakon supkutane primjene u zdravih ispitanika, bila je prema izvješćima približno 100%.

Distribucija

U krvi, IGF-1 se vezuje na šest IGF veznih proteina (IGFBP), s ~80% vezanim kao kompleks s IGFBP-3 i kiselinско-labilna podjedinica. IGFBP-3 je smanjen kod ispitanika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a, što rezultira povećanim klirensom IGF-1 kod ovih ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike. Procjenjuje se da ukupan volumen distribucije IGF-1 (srednja vrijednost $\pm$ SD) nakon supkutane primjene INCRELEXA kod 12 ispitanika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a iznosi 0,257 ($\pm$ 0,073) l/kg pri dozi mekasermina od 0,045 mg/kg, te da se povećava s povećanjem doze mekasermina. Dostupne su ograničene informacije o koncentraciji nevezanog IGF-1 nakon primjene INCRELEXA.

Biotransformacija

Pokazalo se da i jetra i bubrezi metaboliziraju IGF-1.

Eliminacija

Procjenjuje se da srednja vrijednost $t_{1/2}$ od ukupnog IGF-1 nakon jednokratne supkutane primjene od 0,12 mg/kg u tri pedijatrijska ispitanika s teškom primarnom deficijencijom IGF-a iznosi 5,8 sati.

Klirens ukupnog IGF-1 obrnuto je proporcionalan serumskim razinama IGFBP-3, a ukupni IGF-1 sistemski klirens (CL/F) procjenjuje se da je 0,04 l/h/kg pri 3 mg/l IGFBP-3 u 12 ispitanika.

Posebne populacije

Starije osobe

Farmakokinetika INCRELEXA nije ispitivana kod ispitanika starijih od 65 godina.

Djeca

Farmakokinetika INCRELEXA nije ispitivana u ispitanika dobi mlađe od 12 godina.

Spol

U adolescenata s teškom primarnom deficijencijom IGF-a i kod zdravih odraslih osoba nije bilo očitih razlika između muškaraca i žena u farmakokinetici INCRELEXA.

Rasa

Podaci nisu dostupni.

Oštećenje bubrega

Nisu provedene studije kod djece s bubrežnim oštećenjem.

Oštećenje jetre

Nisu provedena ispitivanja za ustanovljenje utjecaja oštećenja jetre na farmakokinetiku mekasermina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene na životinjama pri razinama ekspozicije sličnim razinama ekspozicije kod ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Reproduktivna toksičnost

U štakora i kunića reproduktivna toksičnost ispitivana je nakon intravenske, ali ne i nakon supkutane primjene (normalan klinički put). Ova ispitivanja ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke glede plodnosti i trudnoće, ali s obzirom na drugačiji put primjene relevantnost ovih nalaza nije jasna. Placentalni prijenos mekasermina nije ispitivan.

Kancerogeni potencijal

Mekasermin je primijenjen supkutano na štakore Sprague Dawley u dozama 0, 0,25, 1, 4 i 10 mg/kg/dan tijekom 2 godine. Povećana incidencija hiperplazije srži nadbubrežne žlijezde i feokromocitoma zabilježena je kod mužjaka štakora pri dozama od 1 mg/kg/dan i iznad (≥ 1 puta klinička izloženost s maksimalno dozvoljenom dozom kod ljudi temeljena na AUC) i ženka štakora pri svim dozama ($\geq 0,3$ puta klinička izloženost s maksimalno dozvoljenom dozom kod ljudi temeljena na AUC).

Povećana incidencija keratoakantoma u koži zabilježena je u mužjaka štakora pri dozama od 4 i 10 mg/kg/dan (≥ 4 puta izloženost s maksimalno dozvoljenom dozom kod ljudi temeljena na AUC). Povećana incidencija od karcinoma mliječne žlijezde i u mužjaka i ženki štakora zabilježena je u životinja tretiranih s 10 mg/kg/dan (7 puta izloženost s maksimalno dozvoljenom dozom kod ljudi temeljena na AUC). Pretjerana smrtnost, posljedično IGF-1 induciranoj hipoglikemiji, zabilježena je u ispitivanjima karcinogeneze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzilni alkohol
natrijev klorid
polisorbat 20
ledena acetatna kiselina
natrijev acetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

Nakon otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost pri uporabi dokazana je tijekom 30 dana pri 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, jednom otvoreni lijek može se čuvati najviše 30 dana pri 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 5 ml (staklo tipa I) zatvorena čepom (polimer kloro-butil/izoprena) i zaštitnim poklopcem (obojena plastika).

Jedna bočica sadrži 4 ml otopine.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

INCRELEX se isporučuje kao višedozna otopina.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/402/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. kolovoz 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. lipanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švicarska

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da, u trenutku stavljanja lijeka u promet, svi liječnici od kojih se očekuje da propisuju INCRELEX budu opskrbljeni s „informacijskim paketom za liječnika” koji sadrži sljedeće:

- Informacije o lijeku
- Informacije za liječnika o INCRELEXU (informacijska kartica, vodič za doziranje i kalkulator doza)
- Informacijski paket za bolesnika

Informacije za liječnika o INCRELEXU trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Dokumentiranje dijagnoze teške primarne deficijencije IGF-1.
- Educiranje roditelja o znakovima, simptomima i liječenju hipoglikemije, uključujući injiciranje glukagona.
- Savjetovanje roditelja o koristi primjene INCRELEXA u odnosu na povećani rizik od dobroćudne i zloćudne novotvorine.
- INCRELEX je kontraindiciran u slučaju aktivne ili suspektne novotvorine, ili bilo kojeg stanja ili medicinske povijesti koji povećavaju rizik od dobroćudne ili zloćudne novotvorine, a liječenje treba trajno prekinuti ako se pojave dokazi o novotvorini.
- Dokumentiranje procjene medicinske povijesti bolesnika i faktora rizika za zloćudne bolesti kako bi se osiguralo da su kontraindikacije isključene.
- Obavijestiti roditelje da trebaju paziti na pojavu svake nove tvorbe ili znakova i simptoma koji bi mogli biti povezani s dobroćudnom ili zloćudnom novotvorinom te odmah prijaviti odgovarajućem zdravstvenom radniku u slučaju sumnje.
- Sprječavanje predoziranja strogim pridržavanjem uputa u informacijama o lijeku i zbrinjavanje svih učinaka predoziranja prekidom terapije INCRELEXOM ili smanjenjem doze.
- Da bolesnici trebaju periodično otići na preglede ušiju, nosa i grla te pri pojavi kliničkih simptoma kako bi isključili potencijalne komplikacije ili radi započinjanja odgovarajućeg liječenja.
- Da obave rutinski fundoskopski pregled prije započinjanja liječenja i periodično za vrijeme liječenja ili pri pojavi kliničkih simptoma.
- Iskliznuće epifize glave femura i napredovanje skolioze mogu se javiti kod bolesnika koji iskuse brzi rast. Ova stanja trebaju biti praćena za vrijeme liječenja INCRELEXOM.
- Informiranje roditelja i bolesnika da su moguće sistemske alergijske reakcije i ako se ovo dogodi liječenje treba biti prekinuto i treba se potražiti brza medicinska pomoć.
- Informacije o uzorkovanju radi imunogenosti.

Informacije za bolesnika o INCRELEXU trebaju sadržavati sljedeće informacije:

- INCRELEX treba primijeniti neposredno prije ili nakon obroka ili užine jer ima hipoglikemijske učinke nalik inzulinu.
- Znakovi i simptomi hipoglikemije. Upute o liječenju hipoglikemije. Da roditelji i njegovatelji trebaju uvijek osigurati djetetu izvor šećera. Upute o primjeni glukagona ako dođe do teške hipoglikemije.
- INCRELEX se ne smije primjenjivati ako bolesnik ne može jesti iz bilo kojeg razloga. Doza INCRELEXA se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadile jedna ili dvije propuštene doze.
- Izbjegavati upuštanje u bilo kakve visokorizične aktivnosti (kao što su naporene tjelesne aktivnosti) unutar 2 - 3 sata nakon doziranja, osobito pri započinjanju liječenja INCRELEXOM, dok se ne ustanovi doza INCRELEXA koja se dobro podnosi.
- Bolesnici ili roditelji trebaju odmah prijaviti odgovarajućem zdravstvenom radniku čim se pojavi sumnja na razvoj dobroćudne ili zloćudne novotvorine.
- Upute za promjenu i rotiranje mjesta injiciranja za svaku injekciju radi izbjegavanja razvoja lipohipertrofije.
- Upute za prijavu početka ili pogoršanja hrkanja što može ukazivati na povećanje rasta tonzila i/ili adenoida nakon početka liječenja INCRELEXOM.

- Izvijestiti svog liječnika o početku teške glavobolje, zamagljenom vidu i povezanoj mučnini i povraćanju.
- Izvijestiti svog liječnika o početku šepanja ili o boli u kuku ili koljenu kako bi se stanje pregledalo.

Osim toga postojat će vodič za doziranje i kalkulator doza, koje će koristiti liječnik i bolesnik, s informacijama o individualiziranom povišenju doze kako bi se smanjio rizik od medikacijskih pogrešaka i hipoglikemije.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS): Kako bi se ocijenila dugoročna sigurnost primjene mekasermina započete u ranoj fazi djetinjstva i nastavljene u odrasloj dobi, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti neintervencijsko ispitivanje sigurnosti i predati rezultate (Global Increlex Patient Registry).	N/P, godišnja izvješća o studiji bit će dostavljena uz godišnju ponovnu ocjenu

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

INCRELEX 10 mg/ml otopina za injekciju
mekasermin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 10 mg mekasermina.
Jedna bočica sadrži 40 mg mekasermina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: benzilni alkohol, natrijev klorid, polisorbat 20, ledena acetatna kiselina, natrijev acetat i voda za injekcije.

Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

Jedna bočica za višestruku primjenu od 4 ml.

40 mg/4 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon prvog otvaranja, upotrijebiti u roku od 30 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/402/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

INCRELEX

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

INCRELEX 10 mg/ml injekcija
mekasermin
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/4 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INCRELEX 10 mg/ml otopina za injekciju mekasermin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj upusti

1. Što je INCRELEX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati INCRELEX
3. Kako primjenjivati INCRELEX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INCRELEX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INCRELEX i za što se koristi

- INCRELEX je tekućina koja sadrži mekasermin koji je umjetni inzulinu slični faktor rasta-1 (IGF-1), koji je sličan IGF-1 kojeg stvara Vaše tijelo.
- Koristi se za liječenje djece i adolescenata od 2 do 18 godina koji su izrazito niski za svoju dob jer njihova tijela ne stvaraju dovoljno IGF-1. Ovo stanje naziva se primarni nedostatak IGF-1.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati INCRELEX

Nemojte primjenjivati INCRELEX

- ako trenutno imate tumor ili tvorbu, bilo zloćudnu ili dobroćudnu
- ako ste u prošlosti imali rak
- ako imate bilo kakva stanja koja mogu povećati rizik od raka
- ako ste alergični na mekasermin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- kod prijevremeno rođenih beba ili novorođenčadi jer sadrži benzilni alkohol.

Upozorenja i mjere opreza

Postoji povećan rizik od tumora i tvorbe (i zloćudne i dobroćudne) u djece i adolescenata liječenih INCRELEXOM. Ako se tijekom liječenja ili nakon liječenja pojavi nova tvorba, promjena na koži ili bilo kakav neočekivani simptom, odmah se obratite svom liječniku jer mekasermin može utjecati na razvoj raka.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije primjene INCRELEXA,

- ako imate iskrivljenu kralježnicu (skoliozu). Trebate kontrole radi napredovanja skolioze.
- ako Vam se razvije šepanje ili bol u kuku ili koljenu,
- ako imate uvećane krajnike (hipertrofija tonzila). Trebate redovite kontrole.
- ako imate simptome povećanog tlaka u mozgu (intrakranijalna hipertenzija), kao što su promjene vida, glavobolja, mučnina i/ili povraćanje, obratite se liječniku za savjet,

- ako imate lokaliziranu reakciju na mjestu injiciranja ili generaliziranu alergijsku reakciju na INCRELEX. Pozovite liječnika što je prije moguće ako dobijete lokalizirani osip. Potražite odmah medicinsku pomoć kao imate generaliziranu alergijsku reakciju (koprivnjaču, otežano disanje, nesvjesticu ili kolaps i ako se općenito ne osjećate dobro),
- ako ste prestali rasti (ploče rasta kostiju su zatvorene). U tom slučaju INCRELEX Vam ne može pomoći rasti i ne treba ga primjenjivati.

Djeca u dobi ispod 2 godine

Primjena ovog lijeka nije ispitivana kod djece mlađe od 2 godine i stoga se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i INCRELEX

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Pogotovo obavijestite liječnika ako uzimate inzulin ili druge lijekove protiv šećerne bolesti. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu tih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Negativan test na trudnoću preporučuje se svim ženama u generativnoj dobi prije liječenja mekaserminom. Preporučuje se također da sve žene u generativnoj dobi koriste odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja.

Liječenje mekaserminom treba prekinuti ako dođe do trudnoće.

Mekasermin se ne smije primjenjivati kod dojilja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mekasermin može uzrokovati hipoglikemiju (vrlo čestu nuspojavu, pogledajte dio 4.) koja može pogoršati Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer Vaša sposobnost koncentriranja ili reagiranja može biti smanjena.

Trebate izbjegavati upuštanje u bilo kakve visokorizične aktivnosti (npr. upravljanje vozilima itd.) unutar 2-3 sata nakon doziranja, naročito na početku liječenja INCRELEXOM, dok se ne pronađe doza INCRELEXA koja ne uzrokuje nuspojave koje ove aktivnosti čine rizičnima.

INCRELEX sadrži benzilni alkohol i natrij

INCRELEX sadrži benzilni alkohol kao konzervans, što može izazvati toksične i alergijske reakcije kod dojenčadi i djece u dobi do 3 godine.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati INCRELEX

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je 0,04 do 0,12 mg/kg težine bolesnika primijenjena dvaput dnevno. Pogledajte „Upute za uporabu“ na kraju ove upute.

Ubrizgajte INCRELEX pod samu kožu neposredno prije ili nakon obroka ili užine jer može imati hipoglikemijske učinke slične inzulinu i tako smanjiti razine šećera u krvi (pogledajte „hipoglikemija“ u dijelu 4.). Ne ubrizgavajte svoju dozu INCRELEXA ako iz bilo kojeg razloga ne možete jesti. Nemojte nadoknađivati propuštenu dozu davanjem dvije doze sljedeći put. Sljedeću dozu treba uzeti kao i obično, uz obrok ili užinu.

Ubrizgajte INCRELEX pod samu kožu na nadlaktici, natkoljenici (bedru), području trbuha ili stražnjici. Promijenite mjesto ubrizgavanja za svako davanje. Nikad ga ne ubrizgavajte u venu ili mišić.

Primjenjujte samo INCRELEX koji je bistar i bezbojan.

Liječenje mekaserminom je dugoročna terapija. Pitajte liječnika za daljnje informacije.

Ako primijenite više INCRELEXA nego što ste trebali

Mekasermin, kao inzulin, može sniziti razine šećera u krvi (pogledajte „hipoglikemija“ u dijelu 4.).

Ako je ubrizgano više INCRELEXA nego je preporučeno, obratite se odmah svom liječniku.

Akutno predoziranje moglo bi dovesti do hipoglikemije (nizak šećer u krvi).

Liječenje akutnoga predoziranja mekaserminom treba usmjeriti na ublažavanje hipoglikemije. Treba konzumirati tekućinu ili hranu koja sadrži šećer. Ako bolesnik nije budan ili dovoljno svjestan kako bi pio tekućinu sa šećerom, možda će biti potrebna injekcija glukagona u mišić kako bi podignuo razinu šećera u krvi. Vaš liječnik ili medicinska sestra uputit će Vas kako dati injekciju glukagona.

Dugotrajno predoziranje može uzrokovati povećanje određenih dijelova tijela (npr. šaka, stopala, dijelova lica) ili prekomjerni rast cijelog tijela. Ako sumnjate na dugotrajno predoziranje, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti INCRELEX

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako se doza preskoči, sljedeća doza ne smije biti uvećana kako biste nadoknadili propuštenu. Sljedeću dozu treba primijeniti kao i obično, uz obrok ili užinu.

Ako prestanete primjenjivati INCRELEX

Prekid ili rani prestanak liječenja mekaserminom može umanjiti uspjeh terapije rasta. Molimo obratite se svom liječniku za savjet prije prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja vezanih uz primjenu ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako dobijete bilo kakve nuspojave, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave koje se najčešće javljaju s mekaserminom su: nizak šećer u krvi (hipoglikemija), povraćanje, reakcije na mjestu ubrizgavanja, glavobolja i infekcija srednjeg uha. S INCRELEXOM su prijavljene i ozbiljne alergijske reakcije. Ako Vam se pojavi bilo koja nuspojava, molimo postupajte prema savjetima, navedenima u tekstu koji slijedi, za svaku nuspojavu.

Učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Zloćudni i dobroćudni tumori

U bolesnika liječenih INCRELEXOM prijavljen je porast pojave zloćudnih i dobroćudnih tumora. Rizik od takvih tumora može biti veći ako se INCRELEX koristi za liječenje nekih drugih bolesti osim one koja je navedena u dijelu 1 ili ako se koristi u dozi većoj od one preporučene u dijelu 3.

Ozbiljne alergijske reakcije (anafilaksija)

Generalizirana koprivnjača, otežano disanje, omaglica, oticanje lica i/ili grla prijavljeni su nakon primjene mekasermina. Prekinite odmah uzimanje INCRELEXA i zatražite hitni medicinski savjet ako vam se pojavi ozbiljna alergijska reakcija.

Također su prijavljene i lokalne alergijske reakcije na mjestu ubrizgavanja (svrbež, koprivnjača).

Opadanje kose (alopecija)

Također je prijavljeno opadanje kose nakon primjene mekasermina.

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

Nizak šećer u krvi (hipoglikemija)

Mekasermin može sniziti razine šećera u krvi. Znakovi niskog šećera u krvi su: omaglica, umor, nemir, glad, razdražljivost, otežana koncentracija, znojenje, mučnina i brzi ili nepravilni otkucaji srca.

Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti, napadaja ili smrti. Prekinite odmah uzimanje INCRELEXA i zatražite hitni medicinski savjet ako dobijete napadaje ili izgubite svijest.

Ako uzimate INCRELEX, trebate izbjegavati sudjelovanje u visokorizičnim aktivnostima (kao što je naporna tjelesna aktivnost) unutar 2 do 3 sata nakon INCRELEX injekcije, posebno na početku liječenja INCRELEXOM.

Prije početka liječenja INCRELEXOM liječnik ili medicinska sestra će Vam objasniti kako liječiti hipoglikemiju. Uvijek trebate imati dostupan izvor šećera kao što su sok od naranče, glukozni gel, slatkiše ili mlijeko ako se jave simptomi hipoglikemije. Za teške hipoglikemije, ako ne reagirate i ne možete piti tekućinu koja sadrži šećer, trebate dobiti injekciju glukagona. Liječnik ili medicinska sestra uputit će Vas kako dati injekciju. Glukagon, kada se ubrizga, podiže razinu šećera u krvi. Važno je da imate dobro uravnoteženu prehranu koja uključuje proteine i masti, kao što su meso i sir, uz namirnice koje sadrže šećer.

Na početku liječenja i sve dok se ne utvrdi doza koja se dobro podnosi, preporučuje se prije svakog obroka izmjeriti razinu šećera u krvi iz prsta. U slučaju čestih simptoma hipoglikemije ili teške hipoglikemije, mjerenje razine šećera u krvi treba nastaviti bez obzira na status uzimanja obroka i, ako je moguće, u samom slučaju pojave simptoma hipoglikemije.

Hipertrofija (tkivo na mjestu ubrizgavanja se veličinom povećava) i modrice na mjestu ubrizgavanja
Ovo se može izbjeći promjenom mjesta ubrizgavanja prilikom svakog ubrizgavanja (rotacija mjesta ubrizgavanja).

Probavni sustav

Za vrijeme liječenja mekaserminom javljalo se povraćanje i bol u gornjem dijelu trbuha.

Infekcije

Infekcije srednjeg uha primijećene su kod djece liječene mekaserminom.

Koštano-mišićni sustav

Kod liječenja mekaserminom zabilježeni su bolovi u zglobovima i udovima.

Živčani sustav

Kod liječenja mekaserminom zabilježena je glavobolja.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

Napadaji

Napadaji su primijećeni kod liječenja mekaserminom.

Omaglica i nevoljno drhtanje također su prijavljeni kod liječenja mekaserminom.

Poremećaji u radu srca

Ubrzani puls i nenormalni zvukovi srca prijavljeni su kod liječenja mekaserminom.

Povišena razina šećera u krvi (hiperglikemija)

Povišena razina šećera u krvi također je uočena kod liječenja mekaserminom.

Povećani krajnici (tonzile/adenoidi)

Mekasermin može povećati Vaše krajnike. Neki znakovi povećanih krajnika uključuju: hrkanje, otežano disanje ili gutanje, apneju u snu (stanje u kojem disanje nakratko prestaje za vrijeme spavanja) ili tekućinu u srednjem uhu, kao i infekcije uha. Apneja u snu može uzrokovati prekomjernu dnevnu pospanost. Obratite se liječniku ako Vam ti simptomi smetaju. Liječnik treba redovito pregledavati Vaše krajnike.

Povećani timus

Povećani timus (specijalizirani organ imunološkog sustava) uočen je kod liječenja mekaserminom.

Papiloedem

Oticanje pozadine oka (zbog povećanog tlaka unutar mozga) može se uočiti od strane liječnika ili optičara tijekom liječenja mekaserminom.

Hipoakuzija (gubitak sluha)

Hipoakuzija (gubitak sluha), bol u uhu i tekućina u srednjem uhu uočeni su kod liječenja mekaserminom. Obavijestite liječnika ako osjetite probleme sa sluhom.

Pogoršanje skolioze (uzrokovano brzim rastom)

Ako imate skoliozu, morat ćete često provjeravati povećava li se zakrivljenost kralježnice. Bol u mišićima također je primijećena kod liječenja mekaserminom.

Reproduktivni sustav

Primijećeno je povećanje dojki kod liječenja mekaserminom.

Probavni sustav

Bol u trbuhu javlja se kod liječenja mekaserminom.

Promjene na koži i kosi

Zadebljanje kože, madeži i poremećena tekstura kose primijećeni su kod liječenja mekaserminom.

Reakcije na mjestu ubrizgavanja

Kod liječenja INCRELEXOM prijavljene su reakcije koje uključuju bol, iritaciju, krvarenje, modrice, crvenilo i otvrdnuće. Reakcije na mjestu ubrizgavanja mogu se izbjeći promjenom mjesta ubrizgavanja kod svakog ubrizgavanja (rotacija mjesta ubrizgavanja).

Manje česte (mogu se javiti do 1 na 100 osoba)

Povećani tlak u mozgu (intrakranijalna hipertenzija)

INCRELEX ponekad može izazvati privremeno povećanje tlaka u mozgu. Simptomi intrakranijalne hipertenzije mogu uključivati poremećaje vida, glavobolju, mučninu i/ili povraćanje. Recite odmah liječniku ako imate bilo koji od ovih simptoma. Vaš liječnik može provjeriti je li prisutna intrakranijalna hipertenzija. Ako je prisutna, Vaš liječnik može odlučiti privremeno smanjiti ili ukinuti terapiju mekaserminom. Mekasermin se može ponovno početi davati nakon što epizoda prođe.

Srčani poremećaji

Kod nekih bolesnika liječenih mekaserminom, ultrazvučni pregled srca (ehokardiogram) pokazao je povećanu veličinu srčanog mišića i poremećaji funkcije srčanog zaliska. Vaš liječnik može napraviti ultrazvučni pregled srca prije, za vrijeme i nakon liječenja mekaserminom.

Reakcije na mjestu ubrizgavanja

Za vrijeme liječenja INCRELEXOM prijavljene su reakcije koje uključuju osip, oticanje i masne kvрге. Reakcije na mjestu ubrizgavanja mogu se izbjeći promjenom mjesta ubrizgavanja (rotacija mjesta ubrizgavanja).

Porast tjelesne težine

Porast tjelesne težine uočen je kod liječenja mekaserminom.

Druge manje česte nuspojave uočene kod liječenja mekaserminom uključuju depresiju i nervozu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INCRELEX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve uporabe, bočica se može čuvati najviše 30 dana na 2 °C do 8°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INCRELEX sadrži

- Djelatna tvar je mekasermin. Jedan ml sadrži 10 mg mekasermina. Jedna bočica sadrži 40 mg mekasermina.
- Drugi sastojci su: benzilni alkohol, natrijev klorid, polisorbit 20, ledena acetatna kiselina, natrijev acetat i voda za injekcije (pogledajte dio 2. „INCRELEX sadrži benzilni alkohol i natrij“).

Kako INCRELEX izgleda i sadržaj pakiranja

INCRELEX je bezbojna do blago žuta i bistra do blago opalescentna otopina za injekciju (injekcija) koja se isporučuje u staklenoj bočici zatvorenoj s čepom i zaštitnim poklopcem. Bočica sadrži 4 ml otopine.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona
Španjolska

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Esteve Pharmaceuticals BV/SRL
Email: adgadegroote@external.esteve.com

Italia
Esteve Pharmaceuticals SRL
Tel: +39 345 9214959

България
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Latvija
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Česká republika
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Lietuva
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Hrvatska
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +34 93 446 60 00

Magyarország
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel.: +34 93 446 60 00

Deutschland, Österreich
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel.: +49 30 338427-100

Nederland
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Eesti
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Polska
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel.: +34 93 446 60 00

Ελλάδα, Κύπρος
SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Ελλάδα
Τηλ: +30 2130 233 913

Portugal
Esteve Pharmaceuticals – Laboratório
Farmacêutico Lda.
Tel: +351 914224766

Malta
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

España
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Slovenija
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France
Esteve Pharmaceuticals S.A.S
Tél: +33 1 42 31 07 10

Slovenská republika
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Ireland
Tel: +34 93 446 60 00

România
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel/Тел.: +34 93 446 60 00

Ova uputa je bila zadnji put revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

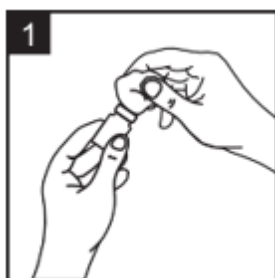
Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

UPUTE ZA UPORABU

INCRELEX treba primjenjivati pomoću jednokratne sterilne štrcaljke i igala za injekcije, koje mogu osigurati liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Štrcaljka treba biti dovoljno malog volumena kako bi se propisana doza mogla povući iz bočice s razumnom preciznošću.

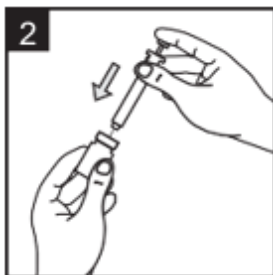
Priprema doze

1. Operite ruke prije nego pripremite INCRELEX za injekciju.
2. Koristite novu jednokratnu iglu i štrcaljku svaki put kada primjenjujete dozu. Koristite štrcaljke i igle samo jednom. Bacite ih u spremnik za oštre predmete (kao što je spremnik za biološki opasan otpad), spremnik od tvrde plastike (kao što je boca od deterdženta) ili metalni spremnik (kao što je prazna limenka za kavu). **Nikad** ne dijelite igle i štrcaljke.
3. Provjerite tekućinu kako biste bili sigurni da je bistra i bezbojna. Nemojte ju koristiti nakon isteka roka valjanosti (koji je naveden iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP i odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca) ili ako je zamućena i vidite čestice. Ako se bočica zaledi, uklonite je na odgovarajući način. Pitajte ljekarnika kako bacati lijekove koje više ne koristite.
4. Ako koristite novu bočicu, skinite zaštitnu kapicu. Ne skidajte gumeni čep.
5. Obrišite gumeni čep bočice vaticom natopljenom alkoholom radi sprječavanja kontaminacije bočice bacilima koji mogu biti uneseni ponavljanim umetanjem igala (pogledajte Sliku 1).



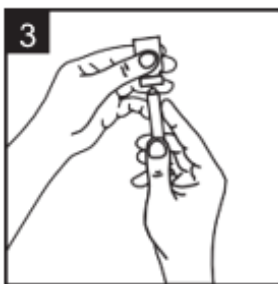
Slika 1: Obrišite vrh alkoholom

6. Prije stavljanja igle u bočicu, povucite klip unatrag kako biste uvukli zrak u štrcaljku jednak propisanoj dozi. Stavite iglu kroz gumeni vrh bočice i gurnite klip kako biste ubrizgali zrak u bočicu (pogledajte Sliku 2).



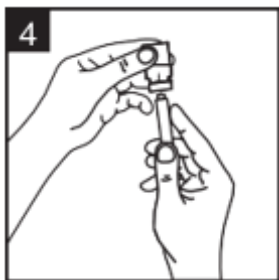
Slika 2: Ubrizgajte zrak u bočicu

7. Ostavite štrcaljku u bočici i okrenite oboje naopako. Držite čvrsto štrcaljku i bočicu (pogledajte Sliku 3).

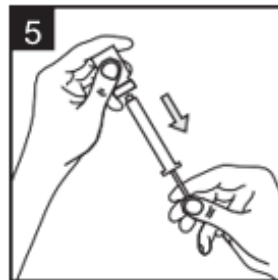


Slika 3: Pripremite za vađenje

8. Uvjerite se da je vrh igle u tekućini (pogledajte Sliku 4). Povucite klip kako biste povukli točnu dozu u štrcaljku (pogledajte Sliku 5).

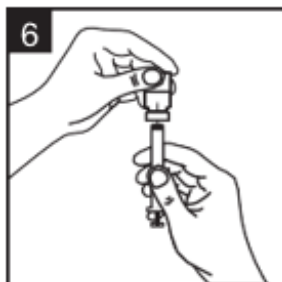


Slika 4: Vrh u tekućinu



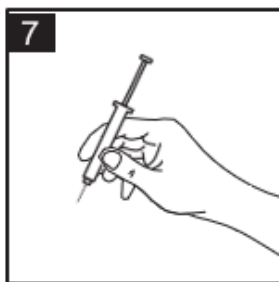
Slika 5: Izvucite točnu dozu

9. Prije nego izvučete iglu iz bočice, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako ima mjehurića u štrcaljki, držite bočicu i štrcaljku s iglom okrenutom ravno prema gore i lupnite stranu štrcaljke dok mjehurići ne počnu plutati na vrhu. Izgurajte van mjehuriće pomoću klipa i uvucite tekućinu natrag dok ne budete imali točnu dozu (pogledajte Sliku 6).



Slika 6: Uklonite mjehuriće zraka i ponovno napunite štrcaljku

10. Izvadite iglu iz bočice i ponovno stavite zaštitnu kapicu. Ne dopustite da igla išta dodirne. Sad ste spremni za ubrizgavanje (pogledajte Sliku 7).



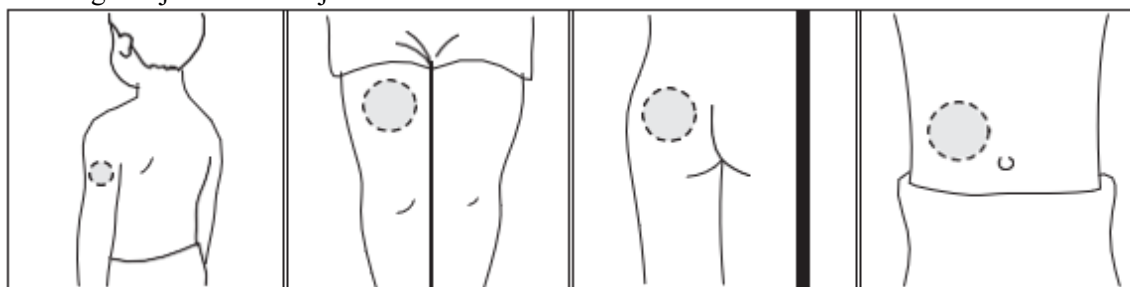
Slika 7: Spremni
za ubrizgavanje

Ubrizgavanje doze:

Ubrizgajte INCRELEX prema uputama liječnika.

Nemojte davati injekciju ako niste u mogućnosti jesti neposredno prije ili nakon injekcije.

1. Odlučite se za područje ubrizgavanja – nadlaktica, bedro, stražnjica ili trbuh (pogledajte ispod). Mjesto ubrizgavanja treba mijenjati za svaku injekciju (rotirati mjesto ubrizgavanja) kako bi se izbjeglo stvaranje nakupina masnog tkiva ispod kože (lipohipertrofija) uzrokovano ponavljanim ubrizgavanjem na isto mjesto.



nadlaktica

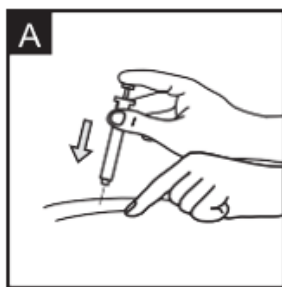
bedro

stražnjica

trbuh

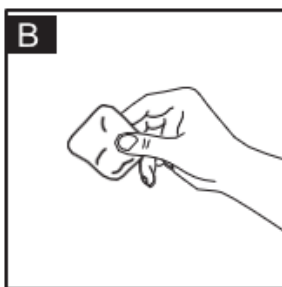
2. Koristite alkohol ili sapun i vodu za čišćenje kože u koju ćete ubrizgavati. Mjesto ubrizgavanja mora biti suho prije ubrizgavanja.

3. Lagano uštipnite kožu. Umetnite iglu na način kako Vam je liječnik pokazao. Pustite kožu (pogledajte Sliku A).



Slika A: Lagano uštipnite kožu i ubrizgajte prema uputama

4. Polako gurajte klip štrcaljke do kraja, pazeći da ubrizgate svu tekućinu. Izvucite iglu ravno i lagano pritisnite na mjesto gdje ste si ubrizgali gazom ili pamučnom kuglicom nekoliko sekundi. **Ne trljajte površinu** (pogledajte Sliku B).



Slika B: Pritisnite (ne trljajte) gazom ili pamučnom vatom

5. Postupajte po uputama liječnika za bacanje igala i štrcaljki. Ne stavljajte ponovno kapicu na štrcaljku. Upotrijebljene igle i štrcaljke treba staviti u spremnik za oštre predmete (kao što je spremnik za biološki opasan otpad), spremnik od tvrde plastike (kao što je boca od deterdženta) ili metalni spremnik (kao što je prazna limenka za kavu). Takvi spremnici trebaju biti zabrtvljeni i zbrinuti na način kako je opisao Vaš liječnik.