

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

INCRELEX 10 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg mekaszermint tartalmaz* milliliterenként.

40 mg mekaszermint tartalmaz* 4 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

*A mekaszermint *Escherichia coli* által termelt, rekombináns DNS eredetű humán inzulin-szerű növekedési faktor-1 (IGF-1).

Ismert hatású segédanyagok:

9 mg benzil-alkoholt tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Színtelen vagy enyhén sárga és tiszta vagy enyhén opálos folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Bizonyított, súlyos, primer inzulin-szerű növekedési faktor-1-hiányban (primer IGFD) szenvedő, 2 és 18 év közötti gyermekek és serdülők növekedési zavarának hosszú távú kezelésére alkalmazható.

A súlyos primer IGFD definíciója:

- a magasság standard deviáció pontszáma $\leq -3,0$ és
- a bazális IGF-1-szintek a korra és nemre vonatkozó 2,5 percentilis alattiak, valamint
- elegendő mennyiségű GH.
- Az IGF-1-hiány másodlagos formáinak – mint malnutríció, hypopituitarismus, hypothyreosis vagy gyulladáscsökkentő szteroidok farmakológiai dózisaival történő tartós kezelés – kizárása.

A súlyos, primer IGFD-be tartoznak a GH-receptor- (GHR) és a poszt-GHR-szignalizációs út mutációiban, valamint IGF-1 génhibákban szenvedő betegek; akiknek nincs GH-hiányuk, éppen ezért nem várható, hogy kielégítő módon reagáljanak az exogén GH-kezelésre. Bizonyos esetekben, amikor szükségesnek tartja, a kezelőorvos a diagnózis megerősítése céljából az IGF generációs teszt elvégzése mellett dönthet.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A mekaszermint-kezelést olyan orvosnak kell végeznie, aki jártas a növekedési zavarban szenvedő betegek diagnosztizálásában és kezelésében.

Adagolás

A dózist minden beteg számára egyénileg kell megállapítani. A mekaszermin ajánlott kezdő dózisa 0,04 mg testtömeg-kilogrammonként naponta kétszer, subcutan injekció formájában. Amennyiben legalább egy héten át nem fordul elő jelentős mellékhatás, akkor a dózis 0,04 mg/ttkg lépésekben növelhető a maximális napi kétszeri 0,12 mg/ttkg dózis eléréséig. A napi kétszeri 0,12 mg/ttkg-os dózist nem szabad túllépni, mivel ez növelheti a daganat kialakulásának kockázatát (lásd 4.3, 4.4 és 4.8 pont).

Amennyiben a javasolt dózist nem tolerálja a beteg, megfontolandó az alacsonyabb dózissal történő kezelés. A kezelés sikere a növekedés sebessége alapján értékelendő. A legkisebb dózis, amihez jelentős növekedésfokozódás társult, individuális alapon 0,04 mg/ttkg naponta kétszer.

Gyermekek és serdülők

A mekaszermin biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A fentiek miatt ennek a gyógyszernek az alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Korlátozott mennyiségű adat van a mekaszermin farmakokinetikájára vonatkozóan súlyos primer IGFD-ben és májkárosodásban szenvedő gyermekek különleges betegcsoportjában. Ajánlatos, hogy a dózist az adagolásnál leírtak szerint minden betegnél egyedileg állapítsák meg.

Vesekárosodás

Korlátozott mennyiségű adat van a mekaszermin farmakokinetikájára vonatkozóan súlyos primer IGFD-ben és vesekárosodásban szenvedő gyermekek különleges betegcsoportjában. Ajánlatos, hogy a dózist az adagolásnál leírtak szerint minden betegnél egyedileg állapítsák meg.

Az alkalmazás módja

Az INCRELEX-et subcutan injekció formájában rövid idővel főétkezés vagy kisebb étkezések előtt vagy után kell beadni. Amennyiben az ajánlott dózisok mellett a kielégítő táplálékbevitel ellenére hypoglykaemia jelentkezik, a dózist csökkenteni kell. Ha a beteg valamilyen oknál fogva nem tud enni, ezen gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.

Az étkezés előtti glükózsztint monitorozása javasolt a kezelés megkezdésekor és a jól tolerálható dózis megállapításáig. Ha a hypoglykaemia vagy a súlyos hypoglykaemia tünetei gyakran jelentkeznek, a vércukorszint ellenőrzését folytatni kell, függetlenül az étkezés előtti állapottól, és ha lehetséges, a hypoglykaemiás tünetek jelentkezésekor is.

A mekaszermin-dózist soha nem szabad megnövelni egy vagy több kihagyott dózis pótlása érdekében.

Az injekciózási helyet minden injekció beadásánál változtatni kell, a lipohypertrophia megelőzése céljából.

Az INCRELEX-et nem szabad intravénásan alkalmazni.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az oldatnak a hűtőszekrényből való kivétel után azonnal áttetszőnek kell lennie. Ha az oldat zavaros vagy részecskéket tartalmaz, nem szabad beadni (lásd még a 6.6 pontot).

Az INCRELEX-et steril, egyszer használatos fecskendővel és injekciós tűvel kell beadni. A fecskendőknél elég kis térfogatúaknak kell lenniük ahhoz, hogy az előírt dózist megfelelő pontossággal lehessen felszívni az injekciós üvegből.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az INCRELEX ellenjavallt azon gyermekek és serdülők esetén, akiknek aktív vagy gyanított daganata van, illetve akiknél olyan állapot vagy kórelőzmény áll fenn, amely növeli a jóindulatú vagy rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Daganatos betegség jeleinek kialakulásakor a terápiát abba kell hagyni.

Mivel az INCRELEX benzil-alkoholt tartalmaz, nem adható koraszülött és újszülött csecsemőknek!

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Jóindulatú és rosszindulatú daganatok

INCRELEX-szel kezelt gyermekeknél és serdülőknél növekszik a jóindulatú és rosszindulatú daganatok kockázata, mivel az IGF-1 szerepet játszik a jóindulatú és rosszindulatú tumorok kialakulásában és progressziójában.

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak mind jóindulatú, mind rosszindulatú daganatokról az INCRELEX-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél. Ezekben az esetekben számos különféle rosszindulatú daganat fordult elő, beleértve olyan ritka rosszindulatú daganatokat is, amelyek általában nem fordulnak elő gyermekeknél (lásd 4.8 pont). A neoplasia megnövekedett kockázata fokozottabb lehet azoknál a betegeknél, akik az INCRELEX-et nem engedélyezett javallatban vagy az ajánlottnál nagyobb dózisokban kapják. Jelenlegi ismereteink az IGF-1 biológiai szerepéről azt sugallják, hogy az IGF-1 szerepet játszik az összes szerv és szövet rosszindulatú daganatos betegségeiben. Az orvosoknak ezért éberrel kell figyelniük a lehetséges malignitás bármilyen tünetét.

Jóindulatú vagy rosszindulatú daganatok kialakulása esetén az INCRELEX-kezelést egyértelműen meg kell szakítani, és megfelelő szakorvoshoz kell fordulni.

A mekaszermin nem helyettesíti a GH-kezelést.

A mekaszermint nem szabad a növekedés fokozására adni, ha a beteg epiphysisei már zártak.

A mekaszermint röviddel étkezés előtt vagy étkezés után kell beadni, mivel inzulin-szerű hypoglykaemiás hatásai lehetnek. Különös figyelmet kell fordítani a kisgyermekre, azokra a gyermekekre, akik anamnézisében hypoglykaemia szerepel, illetve a rendszertelenül étkező gyermekekre. A betegeknél a gyógyszer beadását követő 2–3 órán át kerülniük kell a magas kockázatú tevékenységeket, különösen a mekaszermin-kezelés bevezetésekor, a jól tolerált INCRELEX dózis beállításáig. Amennyiben a súlyosan hypoglykaemiás személy eszméletlen vagy képtelen étel lenyelésére, akkor glukagon injekció adása válhat szükségessé. Olyan személyeknek, akik kórtörténetében súlyos hypoglykaemia szerepel, mindig álljon rendelkezésére glukagon. Az orvosoknak az első felírás alkalmával tájékoztatniuk kell a szülőket a hypoglykaemia jeleiről, tüneteiről, valamint kezeléséről, ide értve a glukagon injekciók beadási módját is.

Előfordulhat, hogy ezen gyógyszerrel történő kezelésben részesülő cukorbeteg pácienseknél csökkenteni kell az inzulin és/vagy az egyéb vércukorcsökkentők dózisait.

A mekaszermin-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében echokardiogramm elvégzése ajánlott. A kezelést befejező betegek esetében is echokardiogrammot kell készíteni. A rendellenes echokardiogramm lelettel vagy kardiiovaszkuláris tünetekkel rendelkező betegeket rendszeresen echokardiogrammmal kell ellenőrizni.

Nyirokszövet (pl. tonsilláris) hypertrophiával összefüggő szövödményekről, pl. horkolás, alvási apnoe és krónikus folyadékgyülem a középfülben, számoltak be ezen gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban. A betegeket rendszeres időközönként, valamint a klinikai tünetek jelentkezésekor

vizsgálatoknak kell alávetni az ilyen esetleges szövődmények kizárásához, illetve a megfelelő kezelés elkezdéséhez.

Mekaszerminnel kezelt betegeknél olyan esetekről számoltak be, ahol koponyaűri nyomásfokozódás fordult elő papillaödémával, látászavarokkal, fejfájással, hányingerrel és/vagy hányással kísérvé, akárcsak terápiás GH alkalmazásakor. A koponyaűri nyomásfokozódással kapcsolatos jelek és tünetek az adagolás megszakítását követően megszűntek. Szemfenék tükrözés javasolt a mekaszermin-terápia kezdetekor, rendszeresen a terápia ideje alatt, valamint klinikai tünetek jelentkezésekor.

A hirtelen növekvő betegeknél a femurfej epiphysisének elcsúszása (*ami potenciálisan avasculáris necrosishoz vezethet*) és a scoliosis progressziója következhet be. A mekaszermin-kezelés során ezeket az állapotokat, valamint a GH-kezeléssel ismerten együtt járó egyéb tüneteket és jeleket ellenőrizni kell. Minden olyan beteget ki kell vizsgálni, akinél kezdődő sántítás vagy csípő- illetve térdfájdalom panaszai jelentkeznek.

A posztmarketing vizsgálatokban az INCRELEX-szel kezelt betegeknél túlérzékenység, csalánkiütés, viszketés és bőrpír előfordulását jelentették. Ezeket mind szisztémásan és/vagy az alkalmazás helyén lokálisan is megfigyelték. Kis számban anaphylaxiára gyanús, hospitalizációt igénylő eseteket jelentettek. A szülőket és a betegeket tájékoztatni kell, hogy ilyen reakciók előfordulhatnak, valamint arról, hogy szisztémás allergiás reakció kialakulása esetén a kezelést meg kell szakítani, és azonnal orvoshoz kell fordulni.

A terápia folytatása átgondolandó, ha a beteg egy év után sem reagál a kezelésre.

A beadott IGF-1-re allergiás reakciót mutató személyek, továbbá akiknél az injekció után váratlanul magas IGF-1-szint alakul ki a vérben, valamint azok, akik nem mutatnak növekedési reakciót, feltehetően antitestet termelnek a beadott IGF-1 ellen. Ilyen esetekben megfontolandó az antitest vizsgálatok elvégzése.

Segédanyagok

Az INCRELEX 9 mg/ml benzil-alkoholt tartalmaz tartósítószerként.

A benzil-alkohol toxikus és anaphylactoid reakciót idézhet elő csecsemőknél és 3 éves vagy annál fiatalabb gyerekeknél.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Előfordulhat, hogy csökkenteni kell az inzulin és/vagy az egyéb vércukorcsökkentők dózisait (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Negatív terhességi teszt ajánlott minden fogamzóképes nőbeteg esetében a mekaszermin-kezelés megkezdése előtt. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazással kapcsolatban nincs, illetve korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a mekaszermin tekintetében.

Az állatokkal végzett kísérletek nem kielégítőek a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális veszély nem ismert.

Ezen gyógyszert a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Szoptatás

Az INCRELEX szedése alatt nem ajánlott a szoptatás, mivel nincs elegendő információ arra vonatkozóan, hogy a mekaszermin kiválsztódik-e a humán anyatejbe.

Termékenység

A mekaszermin patkányokkal végzett teratológiai vizsgálatban 16 mg/kg-ig (a testfelszínre vonatkoztatva a maximális ajánlott humán dózis (MRHD) húszszorosa) nem volt hatással a magzatokra és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatban 0,5 mg/ttkg-ig (a testfelszínre vonatkoztatva a maximális ajánlott humán dózis (MRHD) kétszerese) nem volt hatással a magzatokra. A mekaszermin nem volt hatással a patkányok fogamzóképeségére 0,25, 1 és 4 mg/nap intravénás dózis (a maximális ajánlott humán dózis (MRHD) által előidézett plazmakoncentráció–idő–függvény görbe alatti területére (AUC) vonatkoztatott klinikai expozíció négyszerese) mellett.

A mekaszermin magzati hatásait nem vizsgálták. Ezért nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű orvosi információ annak megállapítására, hogy a mekaszermin szignifikáns kockázatot jelent-e a magzatokra nézve. Nem végeztek vizsgálatokat a mekaszerminnel szoptató anyáknál. Terhes vagy szoptató nőknek az INCRELEX adása nem javasolt. Negatív terhességi teszt és hatékony fogamzásgátlás alkalmazása szükséges minden premenopauzális nőbeteg esetében INCRELEX-kezelés esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az INCRELEX hypoglykaemias epizód esetén jelentősen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléshez szükséges képességeket. A hypoglykaemia nagyon gyakori mellékhatás.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatásokra vonatkozó adatok olyan klinikai vizsgálatokból származnak, amelyeket összesen 413 IGFD-ben szenvedő beteggel végeztek, beleértve 92 súlyos primer IGFD-ben szenvedő beteget is. További adatgyűjtés történt posztmarketing források felhasználásával.

A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (44%), hypoglykaemia (28%), hányás (26%), hypertrophia az injekció helyén (17%), és otitis media (17%) voltak.

Intracraniális hipertensio/emelkedett koponyaűri nyomás a klinikai vizsgálatok során 4 (0,96%), korábban kezeletlen, 7–9 éves betegnél fordult elő.

Más indikációkban végzett klinikai vizsgálatokban, melyekben mintegy 300 alany vett részt, helyi és/vagy szisztémás túlérzékenységet a betegek 8 %-ánál jelentettek. Szisztémás túlérzékenységet jelentettek a készítmény posztmarketing alkalmazása során is, melyek némelyike anaphylaxiára utal. Helyi túlérzékenységről beszámoló posztmarketing jelentések is érkeztek.

Egyes betegek antitesteket termelhetnek a mekaszermin ellen. Az antitestek kialakulásának következményként nem észlelték a növekedés csökkenését.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat azokat a nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ közötti) és nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ közötti) mellékhatásokat sorolja fel, melyek a klinikai vizsgálatok során előfordultak. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. További mellékhatásokat azonosítottak az INCRELEX engedélyezés utáni

alkalmazása során. Mivel ezek nem meghatározható méretű populációból származó önkéntes jelentések voltak, a gyakoriságuk nem határozható meg pontosan (a gyakoriság nem ismert).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	A klinikai vizsgálatok során megfigyelt hatások	A posztmarketing fázisban megfigyelt hatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> : Thymus hypertrophia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		<u>Nem ismert</u> : Szisztémás túlérzékenység (anaphylaxia, generalizált urticaria, angioödéma, dyspnoe), helyi allergiás reakciók az injekció beadási helyén (pruritus, urticaria)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> : Hypoglykaemia <u>Gyakori</u> : Hypoglykaemiás roham hyperglykaemia	
Pszichiátriai kórképek	<u>Nem gyakori</u> : Depresszió rémálmok, idegesség, rendellenes viselkedés*, zavartság*	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> : Fejfájás <u>Gyakori</u> : Convulsiók, szédülés, remegés <u>Nem gyakori</u> : Benignus koponyaűri nyomásfokozódás,	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<u>Gyakori</u> : Papillaödéma,	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> : Otitis media <u>Gyakori</u> : Hypoacusis, fülfájás, folyadékgyülem a középfülben	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<u>Gyakori</u> : Szívzörej, tachycardia <u>Nem gyakori</u> : Cardiomegalia, kamra hypertrophia, mitrális billentyű insufficiencia, tricuspidális billentyű insufficiencia	
Légzőrendszeri, mellkasi, és mediastinális betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> : Alvási apnoe szindróma, adenoid hypertrophia, tonsilláris hypertrophia, horkolás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> : Hányás, felhasi fájdalom <u>Gyakori</u> : Alhasi fájdalom	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	<u>Gyakori</u> : Bőr hypertrophia, rendellenes szőrszerkezet	<u>Nem ismert</u> : Alopecia

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori:</u> Arthralgia, végtagfájdalom <u>Gyakori:</u> Scoliosis, myalgia	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<u>Gyakori:</u> Melanocytás naevus	<u>Nem ismert:</u> Jóindulatú és rosszindulatú daganatok
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<u>Gyakori:</u> Gynaecomastia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori:</u> Az injekciós hely hypertrophiája, véraláfutás az injekció helyén <u>Gyakori:</u> Fájdalom az injekció beadási helyén, lokális reakciók az injekció beadási helyén, haematoma az injekció beadási helyén, erythema az injekció beadási helyén, induratio az injekció beadási helyén, haemorrhagia az injekció beadási helyén, irritatio az injekció beadási helyén <u>Nem gyakori:</u> Kiütés az injekció beadási helyén, duzzanat az injekció beadási helyén, lipohypertrophia	
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	<u>Gyakori:</u> Grommet (ventil tubus) behelyezése a fülbe	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Daganatok

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak mind jóindulatú, mind rosszindulatú daganatokról az INCRELEX-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél. Ezekben az esetekben számos különféle rosszindulatú daganat fordult elő, beleértve azon ritka rosszindulatú daganatokat is, amelyek általában nem fordulnak elő gyermekeknél (lásd 4.4 és 4.3 pont).

Szisztémás/helyi túlérzékenység

Klinikai vizsgálatok:

A más indikációban végzett klinikai vizsgálatok során (melyekben mintegy 300 fő vett részt) a betegek 8%-a jelzett helyi és/vagy szisztémás túlérzékenységi reakciót. Minden eset enyhe vagy közepesen súlyos volt és egy sem volt súlyos.

Posztmarketing jelentések:

A szisztémás túlérzékenységről szóló jelentések olyan tünetekről számoltak be, mint az anaphylaxis, a generalizált urticaria, az angioödéma és a dyspnoe. Néhány beteg kórházi ellátásra szorult. Újrabeadáskor a tünetek nem minden beteg esetében jelentkeztek újra. Jelentettek továbbá helyi allergiás reakciókat az injekció beadásának helyén. Ezek lényegében pruritust és urticariát jelentenek.

Hypoglykaemia

A 115 (28%), hypoglykaemiás epizódot legalább egyszer tapasztalt beteg közül 6 tapasztalt hypoglykaemiás rohamot egy vagy több alkalommal. A szimptomatikus hypoglykaemia általában nem

következett be, ha röviddel az INCRELEX beadása előtt, illetve után ételt vagy néhány falatot fogyasztottak.

Hypertrophia az injekció helyén

Ezt a reakciót 71 alanyból (17%) figyelték meg a pivotális vizsgálat során és általában az injekciós hely megfelelő változtatásával elmulasztásával hozták összefüggésbe. Az injekciók megfelelő elosztásával az állapot megszűnt.

Tonsilla hypertrophia

38 alanyból (9%) tapasztalták, főleg a terápia első 1-2 évében, az azt követő évek során a mandula növekedése kisebb mértékű volt.

Horkolás

Általában a kezelés első évében kezdődött, erről 30 alanyból (7%) számoltak be.

Intracraniális hypertensio/emelkedett koponyaűri nyomás

Ez 4 alanyból (0,96%) következett be: 2 betegnél az INCRELEX-kezelést megszakították, és nem kezdték újra; két betegnél az INCRELEX dózisének csökkentése után a jelenség nem ismétlődött meg. Az eseményt követően mind a 4 alany állapota maradandó károsodás nélkül rendeződött.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az akut túladagolás hypoglykaemiához vezethet.

Az akut mekaszermin túladagolás kezelése az esetleges hypoglykaemiás hatások megszüntetésére irányuljon. Szájon át cukrot vagy ételt kell fogyasztani. Amennyiben a túladagolás tudatvesztést okoz, a hypoglykaemiás hatások megszüntetésére intravénás cukor vagy parenteralis glukagon adása válhat szükségessé.

A tartós túladagolás akromegália vagy gigantizmus jeleit és tüneteit idézheti elő. A túladagolás szuprafiziológiás IGF-1 szintet eredményezhet, és növelheti a jóindulatú és rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát.

Akut vagy krónikus túladagolás esetén az Increlex alkalmazását azonnal meg kell szakítani. Ha az Increlex kezelést újramezdi, a dózis nem haladhatja meg az ajánlott napi dózist (lásd 4.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hipofízis-hormonok, hipotalamusz-hormonok és analógjaik, szomatropin és szomatropin-agonisták. ATC-kód: H01AC03

A mekaszermin rekombináns DNS-technológiával előállított humán inzulin-szerű növekedési faktor-1 (rhIGF-1). Az IGF-1 egy 70 aminosavból álló szimpla lánc, amelyben három intramolekuláris diszulfid híd található és a molekulásúlya 7649 dalton. A termék aminosav szekvenciája megegyezik az endogén humán IGF-1-el. Az rhIGF-1 fehérjét olyan baktérium termeli (*E. coli*), amit a humán IGF-1 gén hozzáadásával módosítottak.

Hatásmechanizmus

Az inzulin-szerű növekedési faktor-1 (IGF-1) a magasságnövekedés elsődleges hormonális közvetítője. Normál körülmények között a növekedési hormon (GH) a májban és más szövetekben bekötődik a receptorához és stimulálja az IGF-1 szintézisét/kiválasztását. A célszövetekben az IGF-1 aktiválja az 1-es típusú IGF-1 receptort, ami az inzulin receptorral azonos, ez egy intracelluláris jelrendszert indít el és olyan folyamatokat stimulál, melyek a magasság növekedéséhez vezetnek. Az IGF-1 metabolikus hatásai részben a cukor, a zsírsavak, és az aminosavak felvételének stimulálására irányul, így az anyagcsere a szövetek növekedését támogatja.

Farmakodinámiai hatások:

A következő hatások az endogén humán IGF-1-nek tulajdoníthatók:

Szövetnövekedés

A csontváz növekedése a növekvő csont végeinél lévő epiphysis fugáknál játszódik le. Az epiphysis lemez sejteinek növekedését és anyagcseréjét a GH és az IGF-1 közvetlenül stimulálja.

Szervnövekedés: IGF-1-hiányos patkányok rhIGF-1-el történő kezelése az egész test és a szervek növekedését eredményezi.

Sejtnövekedés: Az IGF-1 receptorok a legtöbb sejt és szövet típusban jelen vannak. Az IGF-1-nek osztódást serkentő hatása van, ami a testben a sejtek számának növekedését eredményezi.

Szénhidrátanyagcsere

Az IGF-1 gátolja a máj cukor termelését, stimulálja a perifériás cukor felhasználását, csökkentheti a vércukorszintet és hypoglykaemiát okozhat.

Az IGF-1 gátolja az inzulin szekrécióját.

Csont/Ásványi anyag anyagcsere

A keringő IGF-1 fontos szerepet játszik a csonttömeg kialakulásában és fenntartásában. Az IGF-1 fokozza a csontok denzitását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Öt klinikai vizsgálat (4 nyílt és 1 kettős vak, placebokontrollos) történt az INCRELEX-szel. 92 súlyos primer IGFD-ben szenvedő gyermeknek általában 60 és 120 µg/ttkg közötti mekasztermin-dózisokat adtak subcutan, naponta kétszer (BID). A betegeket rendkívül alacsony termet, lassú növekedési sebesség, alacsony IGF-1 szérumszintek és a normál GH szekréció alapján választották be a vizsgálatba. A 92 alanyból 83 a kiindulási állapotban INCRELEX-naív beteg volt, és a továbbiakban 81 részesült közülük legalább 1 évig tartó INCRELEX kezelésben. A kombinált vizsgálatokból az elsődleges és másodlagos hatásossági elemzésekben értékelt 81 beteg alap jellemzői a következők voltak (átlag ± SD): kronológiai életkor (év): $6,8 \pm 3,8$; korcsoport (év): 1,7-től 17,5-ig; magasság (cm): $84,1 \pm 15,8$; magasság standard deviációs pontszáma (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; növekedési sebesség (cm/év): $2,6 \pm 1,7$; növekedési sebesség SDS: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1 SDS: $-4,2 \pm 2,0$; és csontkor (év): $3,8 \pm 2,8$. Közülük 72 (89%) betegnek Laron-szindróma-szerű fenotípusa volt; 7 (9%) esetben fordult elő GH gén delécia, 1 (1%) beteg neutralizáló antitestekkel rendelkezett a GH ellen, és 1 (1%) szenvedett izolált genetikai GH hiányban. Az alanyok közül 46 (57%) fiú volt; 66 (81%) kaukázusi típus. A betegek közül 74 (91%) pubertás előtt állt a vizsgálat megkezdésekor.

A növekedési sebesség, növekedési sebesség SDS és magasság SDS éves eredményei a 8. évig bezárólag a 2. táblázatban találhatóak. A kezelést megelőző növekedési sebesség adatok 75 alanyról álltak rendelkezésre. Egy adott kezelési év növekedési sebességei és az adott kezelési évet befejező ugyanazon alany kezelés előtti növekedési sebességei páros t-próbával kerültek összevetésre. A 2–8 év növekedési sebességei statisztikailag nagyobbak maradtak a kiindulási értékhez képest. A felnőtt magasságot megközelítő 21 INCRELEX-naív betegnél, a megfigyelt és a Laron alapján várható

átlagos ($\pm$ SD) magasság-növekedés különbsége közel 13 cm ($\pm$ 8 cm) volt átlagosan 11 éves kezelést követően.

2. táblázat: Éves növekedési eredmények INCRELEX-szel történő kezelési évek szerint

	Tx előtt	1. év	2. év	3. év	4. év	5. év	6. év	7. év	8. év
Növekedési sebesség (cm/év)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Átlag (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)
Átlag (SD), a Tx előtti állapothoz viszonyított változás		+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-érték, a Tx előtti állapothoz viszonyított változás[1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Növekedési sebesség SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Átlag (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)
Átlag (SD), a Tx előtti állapothoz viszonyított változás		+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)
		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Magasság SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Átlag (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)
Átlag (SD), a Tx előtti állapothoz viszonyított változás		+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)
		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Tx előtt = Kezelés előtt; SD = Standard deviáció; SDS = Standard deviáció pontszám

[1] Az összehasonlításhoz a P-értékek a Tx előtti értékekkel szemben páros t-próbával kerültek kiszámításra.

A legalább 6 évvel a kezelés megkezdése után a csontkor meghatározásra alkalmas alanyok esetében az átlagos csontkor növekedés a kronológiai életkornak megfelelő volt; ezeknél az alanyoknál nem jelentkezett klinikailag szignifikáns csontkor növekedés a kronológiai életkorhoz viszonyítva.

A hatásosság dóziszfüggő. A maximális növekedési válaszokat a naponta kétszer, subcutan alkalmazott 120 µg/ttkg dózisok váltották ki.

A biztonságossági elemzésbe bevont személyek (n=92) 83%-ában a betegek legalább egy mellékhatást észleltek a vizsgálatok folyamán. Nem volt haláleset a klinikai vizsgálatok során. Egyetlen beteg sem esett ki a vizsgálatokból nemkívánatos események miatt.

A hypoglykaemia volt a leggyakoribb jelentett mellékhatás, és megfelelő figyelmet kell fordítani az étkezésekre az adagolást figyelembe véve.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A mekaszermin abszolút subcutan biológiai hozzáférhetősége súlyos primer IGFD-alanyoknál mindeddig nem került meghatározásra. A mekaszermin subcutan beadása után a biológiai hozzáférhetőség egészséges alanyoknál a beszámolók szerint kb. 100%.

Eloszlás

Az IGF-1 a vérben ható IGF-kötő fehérjéhez (IGFBP-k) kötődik; a kötődés kb. 80%-a az IGFBP-3 és egy sav-bomlékony alegység komplexhez történik. Az IGFBP-3 szintje súlyos primer IGFD-ben szenvedő betegeknél csökkent, ami ezekben a betegeknél az egészséges alanyokhoz képest az IGF-1 fokozott kiürítését eredményezi. Az INCRELEX subcutan beadását követő össz-IGF-1-eloszlási térfogat (átlag $\pm$ SD) 12, súlyos primer IGFD-ben szenvedő alanyoknál 0,257 ($\pm$ 0,073) l/kg értékre becsülhető 0,045 mg/ttkg mekaszermin-dózisnál, és vélhetően emelkedik a mekaszermin dózisának növelésével. Az INCRELEX beadását követő szabad IGF-1 koncentrációról a rendelkezésre álló adatok korlátozottak.

Biotranszformáció

A máj és a vese is metabolizálja az IGF-1-et.

Elimináció

Az össz IGF-1 átlagos végső $t_{1/2}$ -je egyetlen subcutan 0,12 mg/ttkg dózis beadása után három, súlyos primer IGFD-ben szenvedő gyermeknél a becslések szerint 5,8 óra. Az össz IGF-1 clearance fordítottan arányos a szérum IGFBP-3 szintjével és az össz IGF-1 szisztémás clearance (CL/F) a becslések szerint 0,04 l/h/kg 3 mg/l IGFBP-3 mellett 12 alanyoknál.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az INCRELEX farmakokinetikáját mindeddig nem vizsgálták 65 évesnél idősebb alanyoknál.

Gyermekek és serdülők

Az INCRELEX farmakokinetikáját mindeddig nem vizsgálták 12 évesnél fiatalabb alanyoknál.

Nem

Primer IGFD-ben szenvedő serdülőknél és egészséges felnőtteknél nem volt nyilvánvaló különbség az INCRELEX farmakokinetikáját illetően a hím és női nem között.

Etnikai hovatartozás

Nem áll rendelkezésre információ.

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél.

Májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogyan befolyásolja a májkárosodás a mekaszermin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Azok a mellékhatások, amelyeket bár klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

Reprodukciós toxicitás

Nyulaknál és patkányoknál a reprodukciós toxicitást intravénás, nem pedig subcutan alkalmazást (normál klinikai út) követően vizsgálták. Ezen vizsgálatok nem mutattak közvetlen vagy közvetett káros mellékhatásokat a termékenységre és terhességre vonatkozólag, de az eltérő alkalmazási mód miatt ezeknek az eredményeknek a jelentősége nem egyértelmű. A mekaszermin placentán való átjutását nem vizsgálták.

Karcinogenitás

Mekaszermint adtak be subcutan Sprague Dawley patkányoknak, 0, 0,25, 1, 4, és 10 mg/ttkg/nap dózisban 2 éves időtartamig. Mellékvesevelő hyperplasia és pheochromocytoma gyakoriságának emelkedését figyelték meg hím patkányoknál 1 mg/ttkg/nap és nagyobb dózisoknál (az AUC alapján ≥ 1 -szerese a klinikai behatás a maximális ajánlott emberi dózissal [MRHD]), nőtény patkányoknak pedig valamennyi dózisonál (az AUC alapján $\geq 0,3$ -szoros a klinikai behatás MRHD-vel).

Keratoacanthoma gyakoriságának emelkedését figyelték meg hím patkányoknál 4 és 10 mg/ttkg/nap dózisoknál (az AUC alapján ≥ 4 -szerese a klinikai behatás MRHD-vel). Emlőmirigy-carcinoma gyakoriságának emelkedését figyelték meg hím és nőtény patkányoknál egyaránt 10 mg/ttkg/nap dózissal (az AUC alapján 7-szerese a klinikai behatás MRHD-vel) kezelt állatokban. A karcinogenitási vizsgálatokban az IGF-1-indukálta hypoglykaemia miatt fokozott mortalitást figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

benzil-alkohol
nátrium-klorid
poliszorbát 20
jégecet
nátrium-acetát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

Felbontás után:

2 °C és 8 °C között tárolva 30 napig őrzi meg bizonyított kémiai és fizikai használat-közbeni stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszer a felbontást követően maximum 30 napig tárolható 2 °C és 8 °C között.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es injekciós üveg (I-es típusú üveg), amit dugó (klórbutil/izoprén polimer) és kupak (színezett műanyag) zár le.

Injekciós üvegenként 4 ml oldatot tartalmaz.

Csomagonként 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az INCRELEX többadagos oldat formájában kerül forgalomba.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanyolország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/402/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. augusztus 3.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. június 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTMEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Svájc

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott, frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának kötelező biztosítania, hogy a termék bevezetésekor az összes olyan orvos, aki várhatóan felírja az INCRELEX-et, megkapja az “orvosi tájékoztató csomagot”, mely a következőket tartalmazza:

- Terméktájékoztató;
- Az INCRELEX-ről az orvosnak szóló tájékoztató (tájékoztató lap, adagolási útmutató, és adag kiszámoló);
- Betegtájékoztató csomag.

Az INCRELEX-ről az orvosnak szóló tájékoztatónak a következőket kell tartalmaznia:

- Dokumentálni kell a súlyos primer IGF-1 hiány diagnózisát.
- A szülőket oktatni kell a hypoglykaemia jeleiről, tüneteiről és kezeléséről, ideértve a glukagon injekció adását is.
- A szülőket tájékoztatni kell az INCRELEX előnyeiről, szembeállítva a jóindulatú és rosszindulatú daganatok fokozott kockázatával.
- Az INCRELEX ellenjavallt aktív vagy gyanított daganat esetén, illetve ha olyan állapot vagy kórelőzmény áll fenn, amely növeli a jóindulatú vagy rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát, és a kezelést egyértelműen meg kell szakítani daganatra utaló jelek esetén.
- Az ellenjavallatok kizárása érdekében dokumentálni kell a beteg kórtörténetének és a rosszindulatú daganatok kockázati tényezőinek értékelését.
- A szülőket tájékoztatni kell arról, hogy figyelniük kell bármely új növekedés, jel vagy tünet kialakulására, amely esetleg jóindulatú vagy rosszindulatú daganattal kapcsolatban lehet, és gyanú esetén ezt azonnal jelezniük kell a megfelelő egészségügyi szakembernek.
- A túladagolás megelőzése érdekében az előírásokat szigorúan be kell tartani, és bármely túladagolási tünet esetén meg kell szakítani a kezelést vagy csökkenteni kell az adagot.
- A betegeknek rendszeresen fül-orr-gégészeti vizsgálaton kell átesniük, és klinikai tünetek jelentkezése esetén ki kell zárni az ilyen jellegű potenciális szövődményeket vagy megfelelő kezelést kell kezdeni.
- Szemfenék tükrözés javasolt az INCRELEX-terápia kezdetekor, rendszeresen a terápia ideje alatt, valamint klinikai tünetek jelentkezésekor.
- A hirtelen növvő betegeknél a femur-fej epiphysisének elcsúszása és a scoliosis progressziója következhet be. Az INCRELEX-kezelés során ezeket az állapotokat ellenőrizni kell.
- A szülőket és a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szisztémás allergiás reakciók előfordulhatnak, valamint arról, hogy allergiás reakció kialakulása esetén a kezelést meg kell szakítani, és azonnal orvoshoz kell fordulni.
- Immunogenitási mintagyűjtési információ.

Az INCRELEX-ről szóló betegtájékoztató csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Az INCRELEX-et röviddel étkezés előtt vagy után kell beadni, mert az inzulinhoz hasonló hypoglykaemiás hatása lehet, s így lecsökkentheti a vércukorszintet.
- A hypoglykaemia jelei és tünetei. Utasítások a hypoglykaemia kezelésére vonatkozóan. Azt, hogy a szülőknél, illetve gondozóknál biztosítaniuk kell, hogy a gyermek mindig hozzájuthasson cukorhoz. Utasítások a glukagon adagolására vonatkozóan, amennyiben súlyos hypoglykaemia lépne fel.
- Az INCRELEX nem adható, ha a beteg bármilyen okból nem tud enni.
- Az INCRELEX adagja nem duplázható meg egy vagy több kihagyott adag pótlására.
- A betegeknek az adagolást követő 2-3 órán át kerülniük kell a magas kockázattal járó tevékenységeket (pl. intenzív fizikai aktivitás), különösen az INCRELEX bevezetési időszakában, amíg nincs beállítva egy olyan INCRELEX adag, melyet a beteg jól tolerál.
- A betegeknek vagy a szülőknél azonnal értesíteniük kell a megfelelő egészségügyi szakembert, ha a betegnél jóindulatú vagy rosszindulatú daganat kialakulásának gyanúja merül fel.

- Utasítások az injekciós helyének változtatására a lipohypertrophia elkerülése érdekében.
- Tájékoztatás arról, hogy horkolás kialakulását vagy rosszabbodását jelenteni kell, mert ez a garatmandulák és/vagy orrmandulák növekedését jelezheti az INCRELEX-kezelés kezdetét követően.
- Az orvos tájékoztatása a súlyos fejfájás, látászavar, társuló hányinger és hányás kialakulásáról.
- Az orvos tájékoztatása, ha sántítás alakul ki, illetve csípő- vagy térdfájdalmak lépnek fel, hogy azokat ki lehessen vizsgálni.

Továbbá a csomag része egy adagolási útmutató és adag kiszámoló az orvos és a betegek részére, hogy az egyéni adagolás beállításával az adagolási hibák és a hypoglykaemia kockázata minimálisra csökkenthető legyen.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A gyermekkor korai szakaszában indított és felnőttkorban is folytatott mekaszermín-kezelés hosszú távú biztonságosságának felmérése céljából a forgalombahozatali engedély jogosultjának beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatot kell végeznie, és annak eredményeit be kell nyújtania (Global Increlex Patient Registry, azaz Globális Increlex Betegregiszter formájában).	N/A, az éves vizsgálati jelentéseket az éves újraértékeléssel együtt kell benyújtani

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

INCRELEX 10 mg/ml oldatos injekció
mekaszermin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg mekaszermint tartalmaz milliliterenként.
40 mg mekaszermint tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: benzil-alkohol, nátrium-klorid, poliszorbát 20, jégecet, nátrium-acetát és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.
1 db, többször használható injekciós üvegben 4 ml oldat.
40 mg/4 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az első felbontás után 30 napon belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az gyógyszer fénytől védve, a külső dobozban kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanyolország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/402/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

INCRELEX

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

INCRELEX 10 mg/ml injekció
mekasermin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

INCRELEX 10 mg/ml oldatos injekció mekaszermin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az INCRELEX, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az INCRELEX alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az INCRELEX-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az INCRELEX-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az INCRELEX, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- Az INCRELEX egy mekaszermint, azaz egy fajta mesterséges inzulin-szerű növekedési faktor-1-et (IGF1) tartalmazó folyadék, amely hasonló a saját szervezete által termelt IGF1-hez.
- Olyan 2 és 18 év közötti gyermekek és serdülők kezelésére szolgál, akik az életkorukhoz képest nagyon alacsonyak, mert a szervezetük nem termel elegendő IGF1-et. Ezt az állapotot elsődleges IGF-1 hiánynak nevezik.

2. Tudnivalók az INCRELEX alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az INCRELEX-et,

- ha Önnek jelenleg bármilyen rákos vagy nem rákos daganata van,
- ha korábban volt már rákja,
- ha bármely, a rák kockázatát feltételezhetően megnövelő körülmény áll fenn Önnél,
- ha Ön allergiás a mekaszerminre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- koraszülött és újszülött csecsemőknél, mert benzil-alkoholt tartalmaz.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az INCRELEX-szel kezelt gyermekeknél és serdülőknél fokozott mind a rákos, mind a nem rákos daganatok és burjánzások kockázata. Ha a kezelés során vagy a kezelés után bármilyen új burjánzás, bőrlézió vagy váratlan tünet jelentkezik, azonnal forduljon orvosához, mivel a mekaszermin szerepet játszhat a rák kialakulásában.

Az INCRELEX alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha Önnek gerincferdülése van (szkoliózis). Ebben az esetben Önt ellenőrizni kell, hogy a szkoliózis nem súlyosbodik-e;

- ha Ön bicegni kezd, csípő- vagy térdfájdalma jelentkezik;
- ha Ön megnagyobbodott mandulával rendelkezik (tonzilláris hipertrófia). Ebben az esetben Önt rendszeresen meg kell vizsgálni;
- ha Önnél agyi (koponyaűri) nyomásfokozódás tünetei lépnek fel, például látászavarok, fejfájás, hányinger és/vagy hányás; tanácsért forduljon kezelőorvosához;
- ha Ön az INCRELEX-szel szemben az alkalmazás helyén fellépő helyi reakciót vagy a szervezet egészén jelentkező allergiás reakciót mutat. Hívjon orvost, amint csak lehet, ha Önnél helyileg jelentkező kiütés jelenik meg. Azonnali orvosi ellátás szükséges, ha Ön a szervezet egészén jelentkező allergiás reakciót (csalánkiütés, légzési nehézség, gyengeség vagy ájulás és általános rosszullét) tapasztal;
- ha az Ön növekedése befejeződött (a csontnövekedési lemezek zártak). Ebben az esetben az INCRELEX alkalmazásával nem érhető el növekedés, és ezért alkalmazása nem javasolt.

2 év alatti gyermekek

A gyógyszer alkalmazását nem vizsgálták 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, ezért használata nem ajánlott ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az INCRELEX

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy az orvost tájékoztassa arról, ha Ön/gyermeké inzulint vagy egyéb cukorbetegség elleni gyógyszert kap. Ezeknél a gyógyszereknél szükséges lehet az adag módosítása.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A mekaszermin-kezelés megkezdése előtt negatív terhességi teszt javasolt minden fogamzóképes nő esetében. Javasolt továbbá minden fogamzóképes nő részére a megfelelő fogamzásgátló módszerek alkalmazása a kezelés ideje alatt.

A mekaszermin-terápiát terhesség bekövetkezése esetén abba kell hagyni.

A mekaszermint tilos szoptató anyának beadni!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mekaszermin vércukorszint-csökkenést okozhat (nagyon gyakori mellékhatás, lásd a 4. pontot), ami hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket, mivel csökkenti a koncentrációs és reakciós képességeket.

Az adagolást követő 2–3 órán át kerülni kell a magas kockázattal járó tevékenységeket (például gépkocsivezetést, stb.), különösen az INCRELEX-kezelés kezdeti időszakában, amíg ki nem alakul Önnél az az INCRELEX adag, mellyel kapcsolatosan nem fordul elő olyan mellékhatás, melyek ezeket a tevékenységeket kockázatosá teszi.

Az INCRELEX benzil-alkoholt és nátriumot tartalmaz

Az INCRELEX benzil-alkoholt tartalmaz tartósítószerként, amely csecsemőknél és 3 éves vagy annál fiatalabb kisgyermekeknél toxikus és allergiás reakciókat okozhat.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az INCRELEX-et?

A gyógyszert mindig az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A készítmény

ajánlott adagja 0,04–0,12 mg/ttkg a beteg testsúlyára számítva, naponta kétszer adva. Lásd a betegtájékoztató végén lévő Használati utasítást is.

Az INCRELEX-et röviddel étkezés előtt vagy azt követően kell az Ön bőre alá beinjekciózni, mert annak inzulinszerű hipoglikémiás (vércukorszint-csökkentő) hatása lehet, ami a vércukor szintjét lecsökkentheti (lásd a hipoglikémiát a 4. fejezetben). Ha valamilyen oknál fogva nem tud enni, ne adja be az INCRELEX adagot. Ne pótolja a hiányzó adagot úgy, hogy legközelebb dupla adagot ad be. A következő adagot a szokásos módon, röviddel étkezés előtt vagy után adja be.

Az INCRELEX-et a bőr alá adja be, a felkarjába, a láb felső részébe (comb), a gyomortájra (has) vagy a tomporba. Változtassa az injektálandó területet minden injekciójánál. Soha ne adja be a gyógyszert vénába vagy izomba.

Kizárólag akkor alkalmazza az INCRELEX-et, ha az tiszta, színtelen.

A mekaszerminnel történő kezelés hosszú távú. További információért forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több INCRELEX-et alkalmazott

A mekaszermin az inzulinhoz hasonlóan a vércukorszint csökkenését okozhatja (lásd a hipoglikémiát a 4. fejezetben).

Ha az előírtnál több INCRELEX-et injekciózott be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Akut túladagolás hipoglikémiához (alacsony vércukorszint) vezethet.

A mekaszermin akut túladagolásának kezelését a hipoglikémia visszafordítására kell irányítani. Cukor tartalmú folyadékokat vagy ételt kell fogyasztani. Ha a beteg nincs ébren, illetve nem elég éber ahhoz, hogy cukros folyadékot igyon, glukagon injekció izomba történő beadása válhat szükségessé az alacsony vércukorszint visszafordításához. Az orvos vagy ápolónő elmagyarázza Önnek, hogy hogyan kell beadni a glukagon injekciót.

Tartós túladagolás bizonyos testrészek (például a kezek, lábak, az arc egyes részei) megnagyobbodását, illetve az egész test túlzott mértékű növekedését eredményezheti. Ha hosszú távú túladagolás gyanúja merül fel, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni az INCRELEX-et

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha egy adag kimarad, ne növelje meg a következő adagot ellensúlyozásképpen. A következő adagot a szokásos módon, röviddel étkezés előtt vagy után adja be.

Ha idő előtt abbahagyja az INCRELEX alkalmazását

A mekaszermin-kezelés megszakítása vagy korai abbahagyása előnytelenül befolyásolhatja a növekedési terápia sikerét. A kezelés abbahagyása előtt kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mekaszermin alkalmazása során leggyakrabban előforduló mellékhatások: alacsony vércukorszint (hipoglikémia), hányás, reakció az injekció beadásának helyén, fejfájás és középfül fertőzések. Súlyos

túlérzékenységi (allergiás) reakciókat is jelentettek az INCRELEX-szel kapcsolatban. Ha Ön ezen tünetek bármelyikét észleli, kövesse az alábbi fejezetekben található utasításokat.

Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem határozható meg):

Rákos és nem rákos daganatok

INCRELEX-kezelésben részesülő betegeknél mind a rákos, mind a nem rákos daganatok gyakoribb előfordulásáról számoltak be. Az ilyen daganatok kockázata nagyobb lehet, ha az INCRELEX-et az 1. szakaszban meghatározottaktól eltérő betegség esetén, vagy a 3. szakaszban javasoltnál nagyobb adagban alkalmazzák.

Súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakciók (anafilaxia)

Testszerte csalánkiütéseket, légzési nehézséget, szédülést, az arc és/vagy a torok duzzanatát jelentették mekaszermin alkalmazását követően. Ilyen esetben azonnal hagyja abba az INCRELEX alkalmazását és sürgősen forduljon orvoshoz.

Helyi, az alkalmazás helyén fellépő túlérzékenységi (allergiás) reakciókat (viszketés, kiütések) is jelentettek.

Kopaszodás (alopécia)

A mekaszermin alkalmazását követően hajhullást is jelentettek.

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthet)

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)

A mekaszermin csökkentheti a vércukorszintet. Az alacsony vércukorszint jelei: szédülés, fáradtság, nyugtalanság, éhségérzet, ingerlékenység, koncentrációs nehézségek, izzadás, hányinger és gyors vagy szabálytalan szívverés.

A súlyos hipoglikémia öntudatvesztést, rohamokat vagy halált okozhat. Azonnal hagyja abba az INCRELEX alkalmazását és sürgősen forduljon orvoshoz, ha rohamai lennének vagy öntudatát vesztené (elájulna).

Ha Ön INCRELEX-et kap, akkor az INCRELEX-injekciót követő 2-3 órán át kerülnie kell a magas kockázattal járó tevékenységeket (például erőlködéssel járó fizikai tevékenység), főleg az INCRELEX kezelés kezdetén.

Az INCRELEX-kezelés megkezdése előtt az orvos vagy a kezelésében részt vevő egészségügyi szakember (ápoló, ápolónő) elmagyarázza, hogy hogyan kell kezelni a hipoglikémiát. Önnél mindig kell, hogy legyen cukor valamilyen formában, például narancslé, szőlőcukor (glükóz) gél, cukorka vagy tej arra az esetre, ha hipoglikémia tünetei jelentkeznenek. Súlyos hipoglikémia esetén, amikor Ön nem beszámítható és nem képes cukros folyadékot inni, glukagon injekciót kell beadni. Az orvos vagy ápolónő elmagyarázza, hogy hogyan kell beadni az injekciót. A glukagon, beadás után, növeli a vércukorszintet. Fontos, hogy Ön kiegyensúlyozottan táplálkozzon, fehérjét és zsírt, például húst és sajtot fogyasszon a cukros ételek mellett.

A kezelés megkezdésekor és a jól tolerálható adag megállapításáig minden étkezés előtt ujjbegyből vett vérből ellenőrizni kell a vércukorszintet (glükózt). Ha gyakran jelentkeznek hipoglikémia vagy súlyos hipoglikémia tünetei, a vércukorszint-ellenőrzést folytatni kell, függetlenül az étkezési körülményektől, és ha lehetséges, a hipoglikémiás tünetek jelentkezésekor is.

Szövetzaporulat (hipertrófia) és véraláfutás az injekció beadási helyén

Ez a mellékhatás az injekció beadási helyének változtatásával elkerülhető.

Emésztőrendszer

Mekaszermín-kezelés során hányás és felhasi fájdalom fordult elő.

Fertőzések

A középfül fertőzéseit figyelték meg mekaszerminnel kezelt gyermekek esetében.

Csont- és izomrendszer

Ízületi fájdalmak és a végtagok fájdalma fordult elő mekaszermin-kezeléssel kapcsolatban.

Idegrendszer

Fejfájás fordult elő mekaszermin-kezelés kapcsán.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Görcsrohamok

A mekaszermin-kezelés kapcsán megfigyeltek görcsrohamokat (lázgörcsöket). Szédülésről és remegésről is beszámoltak mekaszermin-kezelés kapcsán.

Szívrendellenességek

A mekaszermin-kezelés során fellépő gyors szívverést és szívbillentyű rendellenességeket is jelentettek.

Megnövekedett vércukorszint (hiperglikémia)

A vércukorszint növekedését is megfigyelték a mekaszermin-kezelés során.

Megnagyobbodott mandulák/nyirokmirigyek

A mekaszermin megnagyobbíthatja az Ön manduláit/nyirokmirigyeit. A megnagyobbodott mandulák néhány jele: horkolás, légzési illetve nyelési nehézségek, alvási apnoe (olyan állapot, amikor alvás közben a légzés rövid időre leáll), vagy a középfülben felgyülemelő folyadék, illetve a fül fertőzései. Az alvási apnoe fokozott nappali álmoságot okozhat. Hívja fel kezelőorvosát, ha ezek a tünetek zavarják Önt. A kezelőorvosnak rendszeresen meg kell vizsgálnia az Ön manduláit/nyirokmirigyeit.

Megnagyobbodott csecsemőmirigy

Mekaszermín-kezelés során megnagyobbodott csecsemőmirigy szintén tapasztalható volt.

Papilla-ödéma

Mekaszermín-kezelés során az orvos vagy optikus a szemfenék duzzanatát figyelheti meg (a megnövekedett koponyaűri nyomás miatt).

Nagyothallás (hallásvesztés)

A mekaszermin-kezelés kapcsán nagyothallás (hallásvesztés), a fül fájdalma, a középfülben folyadékgyülem léphet fel. Forduljon kezelőorvosához, ha Önnél hallási problémák jelentkeztek.

Oldalirányú gerincferdülés (szkoliózis) rosszabbodása (a gyors növekedés következtében)

Ha Önnek oldalirányú gerincferdülése (szkoliózisa) van, akkor gyakran kell ellenőrizni a gerinc ívét. Az izmok fájdalma és merevsége előfordult a mekaszermin-kezelés során.

A nemi szervekkel kapcsolatosan:

A mell megnagyobbodását is megfigyelték mekaszermin-kezelés során.

Emésztőrendszer

Hasi fájdalom előfordult a mekaszermin-kezelés kapcsán.

A bőr és a szőrzet változásai:

A bőr megvastagodása, anyajegyek, és rendellenes szőrzetszerkezet is előfordult a mekaszermin-kezelés során.

Reakciók az injekció helyén:

Fájdalmat, irritációt, vérzést, véraláfutást, kivörösödést és a bőr megkeményedését jelentették az INCRELEX kezelés kapcsán. Az injekció helyén tapasztalt reakciók elkerülhetők az injekció beadási helyének változtatásával.

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Emelkedett agyi belső nyomás (intrakraniális hipertenzió):

Az INCRELEX időnként az agy belső nyomásának átmeneti növekedését okozhatja. A koponyaűri nyomásfokozódás tünetei közé tartozhatnak a látászavarok, a fejfájás és a hányinger illetve a hányás. Közlje kezelőorvosával, ha Önnek ilyen tünetei vannak. Kezelőorvosa ellenőrizni tudja, hogy fenn áll-e koponyaűri nyomásfokozódás. Ha igen, akkor a kezelőorvos dönthet úgy, hogy átmenetileg csökkenti vagy megszakítja a mekaszermin terápiát. A mekaszermin alkalmazása az epizód megszűnése után ismét elkezdhető.

A szív rendellenességei:

Egyes mekaszerminnel kezelt betegek esetében a szív ultrahangos vizsgálata (echocardiogram) a szívizomzat növekedését mutatta ki. Kezelőorvosa a mekaszermin-kezelés előtt, alatt és után echocardiogram vizsgálatokat rendelhet el.

Reakciók az injekció beadási helyén:

Kiütések, duzzanat és zsírlerakódások kialakulását jelentették az INCRELEX-kezelés kapcsán. Az injekció helyén tapasztalt reakciók elkerülhetők az injekció beadási helyének változtatásával.

Testsúlygyarapodás:

Mekasztermin-kezelés során testsúlygyarapodást is megfigyeltek.

A mekaszermin-kezelés során észlelt egyéb, nem gyakori mellékhatások többek között a depresszió és az idegesség.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az INCRELEX-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kartondobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Nem fagyasztható!

A gyógyszert fénytől védve, a külső kartondobozban kell tartani.

Az első használat után az injekciós üveg 2 °C–8 °C hőmérsékleten legfeljebb 30 napig tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és további információk

Mit tartalmaz az INCRELEX?

- A készítmény hatóanyaga a mekaszermin. 10 mg mekaszermin tartalmaz milliliterenként. 40 mg mekaszermin tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: benzil-alkohol, nátrium-klorid, poliszorbát 20, jégcet, nátrium-acetát és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „Az INCRELEX benzil-alkoholt és nátriumot tartalmaz”).

Milyen az INCRELEX külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az INCRELEX színtelen vagy enyhén sárga és tiszta vagy enyhén opálos oldatos injekció (injekció), amely dugóval és kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba. Az injekciós üveg 4 ml oldatot tartalmaz.

A csomagolás 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanyolország

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Esteve Pharmaceuticals BV/SRL
Email: adgdegroote@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/Τελ.: +34 93 446 60 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények között” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

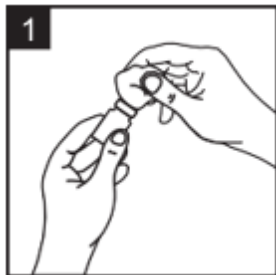
HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Az INCRELEX-et steril, egyszerhasználatos fecskendők és injekciós tűk alkalmazásával kell beadni, melyeket orvosától, gyógyszerészétől vagy a nővértől kaphat. A fecskendőknek elég kis térfogatúnak kell lenni ahhoz, hogy az előírt adagot megfelelő pontossággal lehessen felszívni az injekciós üvegből.

(a) Az adag előkészítése:

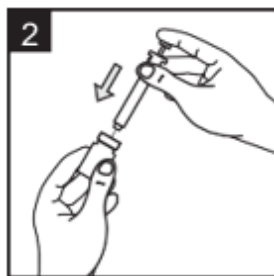
1. Mosson kezet, mielőtt az INCRELEX-et saját maga számára történő beinjekciózáshoz előkészíti.
2. Minden adag beadásához használjon új, egyszerhasználatos tűt és fecskendőt. A fecskendőket és tűket csak egyszer használja! Megfelelő módon, szűrő eszközök számára alkalmas tárolóba (pl. biológiailag veszélyes hulladéktárolóba), kemény műanyag dobozba (pl. mosogatószeres flakon) vagy fémdobozba (pl. üres kávésdobozba) dobja el őket. **Soha** ne ossza meg másokkal a tűket és fecskendőket!

3. Ellenőrizze a folyadékot, hogy tiszta és színtelen legyen. Ne használja a lejáratí idő után (amit a címkén az EXP felirat után talál és az adott hónap utolsó napjára vonatkozik), illetve ha az zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz. Ha egy injekciós üveg megfagyott, dobja el. >. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a már nem használt gyógyszereit miként dobja el.
4. Új injekciós üveg használatakor távolítsa el a védőkupakot. Ne távolítsa el a gumidugót!
5. Az injekciós üveg gumidugóját törölje át alkoholos vattával azért, hogy elkerülje az injekciós üveg kórokozók általi befertőződését, amit esetlegesen a tú többszöri beszúrása okozhat (lásd 1. ábra).



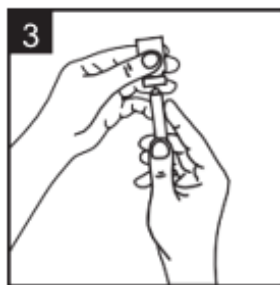
1. ábra: Törölje át a tetejét alkohollal

6. Mielőtt beszúrja a tűt az injekciós üvegbe, húzza vissza a dugattyút, hogy az előírt adaggal egyenlő mennyiségű levegő legyen a fecskendőben. Az injekciós üveg gumidugóján át szűrje be a tűt és a dugattyú benyomásával nyomja a levegőt az injekciós üvegbe (lásd 2. ábra).



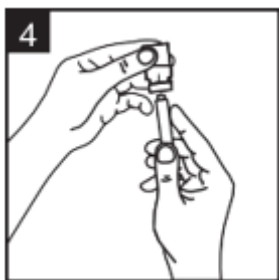
2. ábra: Nyomjon levegőt az injekciós üvegbe

7. Hagyja a tűt az injekciós üvegben és mindkettőt fordítsa fejjel lefelé. Szorosan tartsa a fecskendőt és az injekciós üveget (lásd 3. ábra).

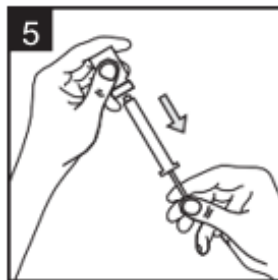


3. ábra: Készüljön elő a felszívásra

8. Győződjön meg róla, hogy a tű hegye a folyadékban legyen (lásd 4. ábra). Húzza kifelé a dugattyút, hogy a pontos adagot felszívassa a fecskendőbe (lásd 5. ábra).

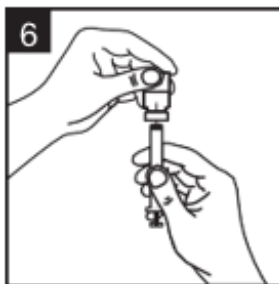


4. ábra: Tű hegye a folyadékban



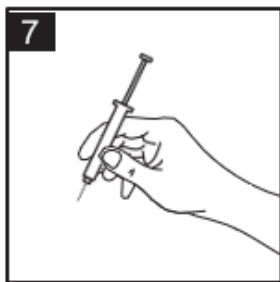
5. ábra: Szívja fel a pontos adagot

9. Mielőtt a tűt kihúzná az injekciós üvegből, ellenőrizze a fecskendőt, hogy nem tartalmaz-e légbuborékokat. Ha a fecskendőben légbuborékok láthatóak, tartsa egyenesen felfelé az injekciós üveget és a tűvel ellátott fecskendőt, majd ütögesse meg a fecskendő oldalát, míg a buborékok fel nem úsznak. A dugattyúval nyomja ki a buborékokat, majd szívjon vissza folyadékot, hogy elérje a pontos adagot (lásd 6. ábra).



6. ábra: Távolítsa el a légbuborékokat, és töltsen fel ismét a fecskendőt

10. Húzza ki a tűt az injekciós üvegből és tegye vissza a védőkupakot. Ügyeljen rá, hogy a tű semmihez se érjen hozzá. Ezzel készen áll az injekció beadására (lásd 7. ábra).



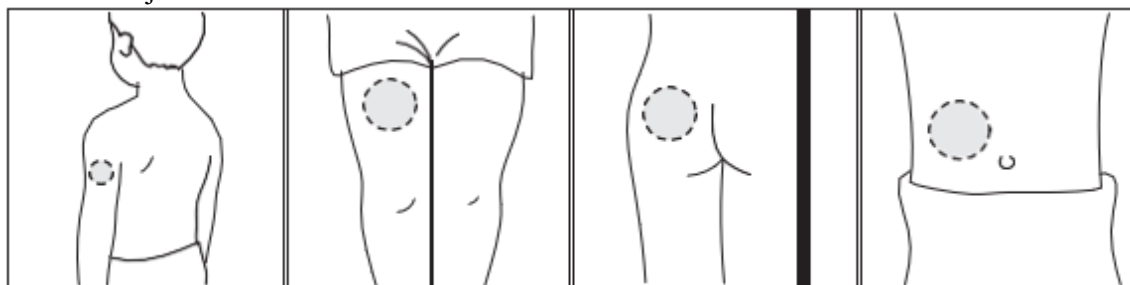
7. ábra: Készen áll az injekció beadására

(b) Az adag beinjekciózása:

Az INCRELEX-et az orvos utasításainak megfelelően injekciózza be.

Ha valamilyen oknál fogva nem tud enni röviddel az injekció beadása előtt vagy után, ne adja be magának/gyermekének az injekciót.

1. Válassza ki az injekciózás helyét – felkar, comb, tompor vagy has (lásd lent). Az injekciózás helyét minden szúrásnál változtatni kell (injekciózás helyének váltogatása), hogy elkerülje a bőr alatt zsírszövetcsomó (lipohipertrófia) kialakulását, amit az ugyanazon a helyen ismételt beadott injekciók okoznak.



Felkar

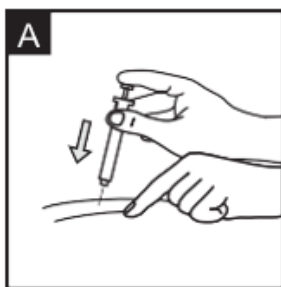
Comb

Tompör

Has

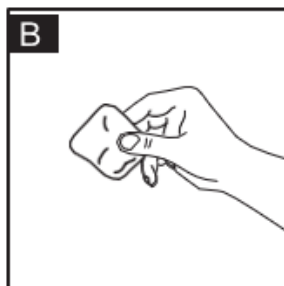
2. Alkoholal vagy szappannal és vízzel tisztítsa meg azt a bőrfelületet, ahova beadja az injekciót. A szúrás helyének az injekció beadása előtt száraznak kell lennie.

3. Finoman ráncolja a bőrt. Szúrja be a tűt az orvos által bemutatott módon. Eressze el a bőrt (lásd A. ábra).



A. ábra: Finoman ráncolja a bőrt és az utasításnak megfelelően adja be az injekciót

4. Lassan egészen nyomja be a fecskendő dugattyúját, megbizonyosodva róla, hogy az összes folyadékot beinjektálta. Húzza ki a tűt egyenesen és arra a területre, ahová injekciózta, néhány másodpercig gyengéden nyomjon egy géz- vagy vattadarabot. **Ne dörzsölje a területet** (lásd B. ábra).



B. ábra: Géz- vagy vattadarabot nyomjon rá (ne dörzsölje)

5. Az orvos utasításai szerint dobja el a tűt és a fecskendőt. Ne helyezze vissza a fecskendő kupakját. A használt tűt és fecskendőt éles eszközök tárolására szolgáló tartályba (mint biológiailag veszélyes hulladékoknak való tárolóeszköz), kemény műanyagból készült tartályba (mint mosószeres flakon) vagy fém tartályba (mint üres kávé doboz) kell dobni. Az ilyen tartályokat le kell zárni, és megfelelő módon, az orvos elmondása szerint kell eldobni.