

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFSINS

INCRELEX 10 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 10 mg af mecasermini*.

Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 40 mg af mecasermini*.

*Mecasermin er raðbrigða DNA mannainsúlín-líkur vaxtarþáttur-1 (IGF-1) framleiddur í *Escherichia coli*.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Einn ml inniheldur 9 mg af benzýl alkóhóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Litlaus eða gulleitur og tær eða örlítið ópallýsandi vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til langtímameðferðar við vaxtartruflunum hjá börnum og unglingum frá 2 til 18 ára með staðfestan alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti-1 (Primary IGFD).

Alvarlegur skortur insúlín-líkra vaxtarþátta er skilgreindur þannig:

- staðalfráviksskor hæðar $\leq -3,0$ og
- grunngildi insúlín-líkra vaxtarþátta-1 (IGF-1) neðan við 2,5 hundraðsmörk miðað við aldur og kyn og
- nægjanlegt vaxtarhormón.
- Útilokun afleidds afbrigðis IGF-1 skorts, svo sem vannæring, heiladingulsvanvirkni, skjaldkirtilsvanvirkni eða langvinn meðferð með lyfjafræðilegum skömmtum bólgueyðandi steralyfja.

Alvarlegur skortur á insúlín-líkum vaxtarþætti á einnig við um sjúklinga með stökkbreytingar í vaxtarhormóna-viðtaka (GHR), efnaferli eftir GHR og IGF-1 genagalla. Þeir eru ekki með skort á vaxtarhormónum og því er ekki við því að búast að þeir svari útlægri vaxtarhormónameðferð nægilega vel. Í sumum tilvikum, þegar það er talið nauðsynlegt, gæti lækningin ákveðið að styrkja greininguna með IGF-1 myndunarprófi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar sem reynslu hafa af greiningu og meðferð sjúklinga með vaxtartruflanir ættu að stjórna meðferð með mecasermini.

Skammtar

Skammta skal ákveða fyrir hvern einstakan sjúkling. Ráðlagður upphafsskammtur af mecasermini er 0,04 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag með inndælingu undir húð. Ef ekki koma fram verulegar aukaverkanir í að lágmarki eina viku má auka skammtinn smám saman um 0,04 mg/kg þar til hámarksskammtinum 0,12 mg/kg tvisvar á dag er náð. Ekki á að nota stærri skammta en 0,12 mg/kg tvisvar á dag þar sem það getur aukið hættu á æxlum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.8).

Ef sjúklingurinn þolir ekki ráðlagðan skammt, má íhuga meðferð með lægri skammti. Árangur meðferðar skal metinn út frá vaxtarhraða. Lægsti skammtur sem gefið hefur talsverða vaxtarörvun einstaklings er 0,04 mg/kg tvisvar á dag.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mecasermins hjá börnum yngri en 2 ára (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er notkun lyfsins ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 2 ára.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um lyfjahlvörf mecasermins hjá börnum sem eru með skerta lifrarstarfsemi, í þessum ákveðna hópi með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti-1. Ráðlagt er að skammtastærð sé ákvörðuð fyrir hvern sjúkling eins og lýst er í kaflanum „Skammtar“.

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um lyfjahlvörf mecasermins hjá börnum sem eru með skerta nýrnastarfsemi, í þessum ákveðna hópi með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti-1. Ráðlagt er að skammtastærð sé ákvörðuð fyrir hvern sjúkling eins og lýst er í kaflanum „Skammtar“.

Lyfjagjöf

Gefa skal INCRELEX með inndælingu undir húð stuttu fyrir eða eftir máltíð eða snarl. Ef vart verður við blóðsykurslækkun við ráðlagðar skammtastærðir þrátt fyrir viðeigandi inntöku matar, skal minnka skammtinn. Ef sjúklingur getur af einhverri ástæðu ekki borðað, á ekki að gefa lyfið.

Ráðlagt er að mæla glúkósa fyrir máltíð í upphafi meðferðar og þar til fundinn er skammtur sem þolist vel. Ef vart verður við tíð einkenni blóðsykurlækkunar eða alvarlegrar blóðsykurlækkunar á að halda mælingum á blóðsykri áfram óháð ástandi fyrir máltíðir og meðan einkenni blóðsykurlækkunar eru til staðar, ef kostur er.

Aldrei skal auka skammt af mecasermini til að bæta upp fyrir einn eða fleiri skammta sem hafa gleymst.

Skipta skal um stungustað við hverja inndælingu til að koma í veg fyrir myndun fituhnúða (lipohypertrophy).

Ekki má gefa INCRELEX í bláæð.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lausnin á að vera tær strax eftir að hún er tekin úr kæli. Ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir má ekki nota hana til inndælingar.

INCRELEX skal gefa með smitsæfðum einnota sprautum og nálum. Sprauturnar ættu að vera hannaðar fyrir lítið magn til að hægt sé að taka í þær fyrirlagðan skammt úr hettuglasinu með nokkurri nákvæmni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota INCRELEX handa börnum eða unglingum með virk æxli eða grun um slíkt eða einhvern kvilla eða sjúkrasögu sem eykur hættu á góðkynja eða illkynja æxlum.

Hætta skal meðferð ef vart verður við æxlismyndun.

Þar sem INCRELEX inniheldur benzýl alkóhól má ekki gefa það fyrirburum eða nýburum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Góðkynja og illkynja æxli

Hætta á góðkynja og illkynja æxlum er aukin hjá börnum og unglingum sem fá meðferð með INCRELEX, þar sem IGF-1 kemur við sögu í upphafi og framvindu góðkynja og illkynja æxla.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bæði góðkynja og illkynja æxli hjá börnum og unglingum sem hafa fengið meðferð með INCRELEX. Í þessum tilvikum var um að ræða ýmsa mismunandi illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæfa illkynja sjúkdóma sem yfirleitt koma ekki fyrir hjá börnum (sjá kafla 4.8). Aukin hætta á æxlismyndun gæti verið meiri hjá sjúklingum sem fá INCRELEX við ósamþykktum ábendingum eða í stærri skömmtum en ráðlagt er. Núverandi þekking á líffræðilegu hlutverki IGF-1 bendir til þess að IGF-1 komi við sögu í illkynja sjúkdómum í öllum líffærum og vefjum. Læknar ættu því að vera á varðbergi gagnvart hvers kyns einkennum sem bent gætu til illkynja sjúkdóma.

Ef góðkynja eða illkynja æxli koma fram á að hætta meðferð með INCRELEX fyrir fullt og allt og leita til viðeigandi sérfræðilækna.

Mecasermin kemur ekki í stað meðferðar með vaxtarhormónum.

Ekki má nota mecasermin til að örva vöxt hjá sjúklingum með lokaðar vaxtarlínur.

Gefa skal mecasermin stuttu fyrir eða eftir máltíð eða snarl vegna þess að það getur haft insúlín-lík blóðsykurslækkandi áhrif. Sérstaka aðgát skal hafa gagnvart ungum börnum, börnum sem hafa fengið blóðsykurslækkun og börnum sem nærast óreglulega. Sjúklingar skulu forðast of mikla áreynslu innan 2-3 klukkustunda eftir lyfjagjöf, einkum í upphafi meðferðar með mecasermini þar til fundinn er skammtur INCRELEX sem sjúklingurinn þolir vel. Ef einstaklingur með alvarlega blóðsykurslækkun er meðvitundarlaus eða getur ekki neytt fæðu á eðlilegan hátt, getur þurft að sprauta hann með glúkagoni. Þeir sem hafa áður fengið alvarlega blóðsykurslækkun ættu að vera með glúkagon tiltækt. Þegar lyfinu er ávísað í fyrsta sinn skal læknirinn upplýsa foreldra um merki, einkenni og meðferð við blóðsykurslækkun, þar með talið um inndælingu glúkagons.

Það getur þurft að minnka skammta insúlíns og/eða blóðsykurslækkandi lyfja hjá sjúklingum með sykursýki sem einnig er gefið þetta lyf.

Mælt er með því að gerð sé hjartaómskoðun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með mecasermini hefst. Sjúklingar sem eru að ljúka meðferð ættu einnig að fara í hjartaómskoðun. Fylgjast ætti reglulega með þeim sem eru með óeðlilegar niðurstöður úr hjartaómskoðun eða einkenni frá hjarta- og æðakerfi og gera hjartaómskoðanir.

Tilkynnt hefur verið um aukin vöxt eitlavefs (t.d. hálskirtlar) sem tengist aukaverkunum svo sem hrotum, kæfisvefni og langvinnri vökvásöfnun í miðeyra við notkun þessa lyfs. Sjúklingar ættu að fara reglulega í skoðun og ef vart verður við klínísk einkenni ætti að útiloka þessar mögulegu aukaverkanir eða hefja viðeigandi meðferð við þeim.

Tilkynnt hefur verið um innankúpuháprýsting með doppubjúg, sjónbreytingum, höfuðverk, ógleði og/eða uppköstum hjá sjúklingum sem fengu mecasermin líkt og tilkynnt hefur verið um við meðferð

með vaxtarhormónum. Einkenni um innankúpuháprýsting hurfu eftir að lyfjagjöf var hætt. Mælt er með augnspeglun við upphaf meðferðar, reglulega á meðan á meðferð með mecasermini stendur og ef vart verður við klínísk einkenni.

Vart getur orðið við kastlos í lærleggshöfði (*sem leitt getur til blóðþurrðardreps*) og versnun hryggskekkju hjá sjúklingum sem stækka hratt. Fylgjast þarf með þessu og öðrum einkennum sem vitað er að tengjast almennt meðferð með vaxtahormónum á meðan á meðferð með mecasermini stendur. Meta skal alla sjúklinga sem verða haltir eða kvarta undan verkjum í mjöðm eða hné.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli ofnæmis, ofsakláða, kláða og hörundsroða hjá sjúklingum sem hafa fengið INCRELEX. Þessi einkenni hafa bæði sést sem altæk einkenni og staðbundin á stungustað. Í fáum tilfellum hefur verið tilkynnt um einkenni sem benda til bráðaofnæmis sem hefur krafist sjúkrahúsinnlagnar. Upplýsa skal foreldra og sjúklinga um að slík viðbrögð geti komið fram og að ef altæk ofnæmisviðbrögð koma fram skuli hætta meðferð og leita læknis tafarlaust.

Endurmeta skal meðferðina ef sjúklingurinn sýnir engin viðbrögð eftir eitt ár.

Verið getur að einstaklingar sem fá ofnæmisviðbrögð við IGF-1 sprautu, fá óvenjulega há IFG-1-gildi eftir sprautun eða eru ekki með vaxtarsvörun, án þess að ástæða þess sé þekkt, séu að fá mótefnasvörun við innsprautuðu IGF-1. Þetta getur verið vegna myndunar IgE-mótefna gegn IGF-1, vegna mótefna sem lengja dvalartíma hormónsins í blóðrásinni (sustaining antibodies) eða mótefna sem gera það óvirkt (neutralizing antibodies), í sömu röð. Í slíkum tilfellum skal íhuga mótefnaprófun.

Hjálparefni

INCRELEX inniheldur 9 mg/ml af benzýl alkóhóli sem rotvarnarefni.

Benzýl alkóhól getur valdið eiturvefnum og bráðaofnæmislíkum viðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára aldri.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta insúlíns og/eða annarra blóðsykurslækkandi lyfja (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Mælt er með því að tekið sé þungunarpróf til að staðfesta að ekki sé um þungun að ræða áður en meðferð með mecasermini hefst. Einnig er mælt með því að allar konur á barneignaraldri noti viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Litlar eða engar rannsóknaniðurstöður liggja fyrir um notkun mecasermins á meðgöngu.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi niðurstöður úr dýrarannsknum um eitúráhrif lyfsins á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki á að nota lyfið á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er mælt með því að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með INCRELEX stendur, þar sem ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort mecasermin skilst út í brjóstamjólki.

Frjósemi

Í rannsókn á vanskapandi áhrifum mecasermins hjá rottum sást engin áhrif á fóstur við skammta allt að 16 mg/kg (20 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, miðað við líkamsyfirborð) og í rannsókn á vanskapandi áhrifum hjá kanínum sást engin áhrif á fóstur við skammta sem námu 0,5 mg/kg (2 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, miðað við líkamsyfirborð). Mecasermin hefur engin áhrif á frjósemi hjá rottum við skammta í æð sem námu 0,25, 1 eða 4 mg/dag (allt að 4 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, miðað við AUC).

Áhrif mecasermins á ófædd börn hafa ekki verið rannsökuð. Því liggja ekki fyrir næg læknisfræðileg gögn til að ákvarða hvort lyfið valdi verulegri áhættu fyrir fóstur. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun mecasermins hjá mæðrum sem hafa börn á brjósti. Ekki á að gefa þunguðum konum eða mæðrum með börn á brjósti INCRELEX. Allar konur á barneignaraldri sem fá INCRELEX þurfa að hafa sýnt fram á neikvætt þungunarpróf og nota fullnægjandi getnaðarvarnir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við blóðsykurfall getur INCRELEX haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Blóðsykurlækkun er mjög algeng aukaverkun.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um aukaverkanir eru fengnar frá alls 413 sjúklingum með skort á insúlín-líkum vaxtarþætti, sem tóku þátt í klínískum rannsóknum þ.m.t. 92 sjúklingum með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti. Gögnum var einnig safnað eftir markaðssetningu lyfsins.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í klínískum rannsóknum voru höfuðverkur (44%) blóðsykurlækkun (28%), uppköst (26%), bólga (hypertrophy) á stungustað (17%) og miðeyrnabólga (17%).

Innankúpuháþrýstingur/aukinn þrýstingur innan höfuðkúpu kom fyrir hjá 4 sjúklingum (0,96%) í klínískum rannsóknum og kom fyrir hjá 7 – 9 ára gömlum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður.

Í klínískum rannsóknum á notkun lyfsins við öðrum ábendingum, sem þátt tóku í u.þ.b. 300 sjúklingar, var tilkynnt um staðbundin og/eða almenn ofnæmisviðbrögð hjá 8% sjúklinga. Einnig hefur verið tilkynnt um almenn ofnæmisviðbrögð við notkun lyfsins eftir markaðssetningu, sem í sumum tilvikum bentu til bráðafnæmis. Staðbundin ofnæmisviðbrögð hafa einnig verið tilkynnt eftir markaðssetningu lyfsins.

Sumir sjúklingar geta myndað mótefni gegn mecasermini. Engin minnkun á vaxtarhraða sást sem afleiðing þessara mótefnamyndunar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) aukaverkanir sem fram komu við klínískar rannsóknir. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanir taldar upp fyrst. Aðrar aukaverkanir hafa komið fram eftir markaðssetningu INCRELEX. Þar sem þær aukaverkanir eru tilkynntar eftir notkun hjá sjúklingahópi af óþekktri stærð er ekki unnt að áætla tíðni þeirra með öryggi (tíðni ekki þekkt).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir í klínískum rannsóknum	Aukaverkanir sem sést hafa eftir markaðssetningu lyfsins
Blóð og eitlar	<u>Algengar</u> : Stækkun hóstarkirtils	
Ónæmiskerfi		<u>Tíðni ekki þekkt</u> : Almenn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi, almennur ofsakláði, ofsabjúgur, mæði), staðbundin ofnæmisviðbrögð á stungustað (kláði, ofsakláði)
Efnaskipti og næring	<u>Mjög algengar</u> : Blóðsykurslækkun <u>Algengar</u> : Krampi vegna blóðsykurslækkunar, blóðsykurshækkun,	
Geðræn vandamál	<u>Sjaldgæfar</u> : Þunglyndi, taugaveiklun	
Taugakerfi	<u>Mjög algengar</u> : Höfuðverkur <u>Algengar</u> : Krampar, sundl, skjálfti <u>Sjaldgæfar</u> : Góðkynja innankúpuháþrýstingur	
Augu	<u>Algengar</u> : Doppubjúgur	
Eyru og völundarhús	<u>Mjög algengar</u> : Miðeyrnabólga <u>Algengar</u> : Heyrnarskerðing, eyrnaverkur, útferð úr miðeyra	
Hjarta	<u>Algengar</u> : Hjartaniður (cardiac murmur), hraðsláttur <u>Sjaldgæfar</u> : Hjartastækkun, þykkun slegla, míturlokuleki, þrílokuleki	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar</u> : Kæfisvefnshéilkenni, kokeitlastækkun, eitlastækkun í hálsi, hrotur	
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> : Uppköst, verkur í efra kviðholi <u>Algengar</u> : kviðverkur	
Húð og undirhúð	<u>Algengar</u> : Þykkun húðar, óeðlileg áferð hárs	<u>Tíðni ekki þekkt</u> : Hárlas
Stoðkerfi og stoðvefur	<u>Mjög algengar</u> : Liðverkir, verkur í útlimum <u>Algengar</u> : Hryggskekkja, vöðvaverkir	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<u>Algengar</u> : Sortufrumublettir (melanocytic naevus)	<u>Tíðni ekki þekkt</u> : Góðkynja og illkynja æxli
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Algengar</u> : Brjóstastækkun hjá karlmönnum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> : Bólga á stungustað, mar á stungustað <u>Algengar</u> : Verkur á stungustað, viðbrögð á stungustað, margúll á stungustað, hörundsroði á stungustað, herslismyndun á stungustað, blæðing á stungustað, erting á stungustað	

	<u>Sjaldgæfar:</u> Útbrot á stungustað, þroti á stungustað, fitusöfnun	
Rannsóknaniðurstöður	<u>Sjaldgæfar:</u> Þyngdaraukning	
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	<u>Algengar:</u> Rör sett í eyra	

Lýsingar valinna aukaverkana

Æxli

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um góðkynja og illkynja æxli hjá börnum og unglingum sem hafa fengið meðferð með INCRELEX. Í þessum tilvikum var um að ræða ýmsa mismunandi illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæfa illkynja sjúkdóma sem yfirleitt koma ekki fyrir hjá börnum (sjá kafla 4.4 og 4.3).

Almennt/staðbundið ofnæmi

Klínísk rannsókn

Í klínískum rannsóknum á notkun lyfsins við öðrum ábendingum (sem þátt tóku í u.þ.b. 300 sjúklingar) var tilkynnt um staðbundin og/eða almenn ofnæmisviðbrögð hjá 8% sjúklinga. Öll tilfelli voru væg eða miðlungi alvarleg, en engin alvarleg.

Tilkynningar eftir markaðssetningu lyfsins

Meðal einkenna almenns ofnæmis voru bráðafnæmi, almennur ofsakláði, ofsabjúgur og mæði. Einkenni þeirra tilfella sem bentu til bráðafnæmis voru m.a. ofsakláði, ofsabjúgur og mæði. Sumir sjúklingar þurftu að leggjast inn á sjúkrahús. Einkenni komu ekki aftur fram hjá öllum sjúklingum þegar lyfið var gefið á ný. Einng var tilkynnt um staðbundin ofnæmisviðbrögð á stungustað, yfirleitt kláða og ofsakláða.

Blóðsykurlækkun

Meðal 115 þátttakenda (28%) sem fengu blóðsykurlækkun einu sinni eða oftar voru 6 sjúklingar sem fengu krampa vegna blóðsykurlækkunar einu sinni eða oftar. Yfirleitt var komið í veg fyrir einkenni blóðsykurlækkunar með máltíð eða snarli annaðhvort stuttu fyrir eða eftir gjöf INCRELEX.

Bólga á stungustað

Þessi aukaverkun kom fram hjá 71 þátttakanda (17%) í klínískum rannsóknum og var yfirleitt talin tengjast því að þess var ekki gætt nægilega að skipta um stungustað. Þegar stungustöðum var nægilega dreift hvarf aukaverkunin.

Eitlastækkun í hálsi

Þessi aukaverkun kom fram hjá 38 þátttakendum (9%), einkum á fyrstu 1-2 árum meðferðar, en eftir það dró úr eitlastækkuninni.

Hrotur

Einkum varð vart við hrotur í upphafi fyrsta meðferðarárs og var tilkynnt um þær hjá 30 þátttakendum (7%).

Innankúpuháþrýstingur/aukinn þrýstingur innan höfuðkúpu

Þessi aukaverkun kom fram hjá 4 þátttakendum (0,96%); hjá tveimur þátttakendum var meðferð með INCRELEX hætt og ekki hafin aftur; hjá tveimur þátttakendum kom aukaverkunin ekki fram aftur þegar meðferð með INCRELEX var haldið áfram með minni skömmtum. Allir 4 sjúklingarnir náðu sér án eftirkasta.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Alvarleg ofskömmtun getur valdið blóðsykurslækkun.

Meðferð við alvarlegri ofskömmtun mecasermins ætti að beinast að því að minnka blóðsykurslækkandi áhrif. Neyta skal matar eða taka inn glúkósa. Ef ofskömmtunin veldur meðvitundarmissi getur þurft að gefa glúkósa í æð eða glúkagon framhjá meltingarvegi til að snúa við áhrifum blóðsykurslækkunar.

Ofskömmtun í langan tíma getur valdið einkennum um risavöxt. Ofskömmtun getur leitt til óeðlilega mikillar þéttni IGF-1 og getur aukið hættu á góðkynja og illkynja æxlum.

Ef bráð eða langvarandi ofskömmtun kemur fyrir verður að hætta notkun Increlex tafarlaust. Ef meðferð með Increlex er hafin á ný eiga skammtar ekki að vera stærri en ráðlagðir dagskammtar (sjá kafla 4.2)

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hormónar framhluta heiladinguls og hliðstæður, sómatrópín og sómatrópínvirk lyf, ATC flokkur: H01AC03

Mecasermin er mannainsúlín-líkur vaxtarþáttur-1 (rhIGF-1) sem framleiddur er með DNA raðbrigðatekni. IGF-1 samanstendur af 70 amínósýrum í einfaldri keðju með þremur dísulífið-brúm í sameindum og sameindamassa sem er 7649 dalton. Amínósýruröð lyfsins er sú sama og í innlægu manna IGF-1. rhIGF-1 próteinið myndast í gerlum (*E. coli*) sem hefur verið breytt með því að bæta við geni fyrir manna IGF-1.

Verkunarháttur

Insúlín-líkur vaxtarþáttur-1 (IGF-1) er aðal hormónamiðlari líkamsvaxtar. Við eðlilegar aðstæður binst vaxtarhormón við viðtaka í lifur og öðrum vefjum og líkir eftir myndun/seytingu IGF-1. IGF-1 virkjar tegund 1 IGF-1 viðtaka í vefjum sem er eins og insúlínviðtakinn en það myndar boð í frumum sem örva margskonar ferli sem stuðla að líkamsvexti. Áhrif IGF-1 á efnaskipti beinast að hluta að því að örva upptöku glúkósa, fitusýra og amínósýra þannig að efnaskiptin stuðli að vexti vefja.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á eftirfarandi áhrif innræns IGF-1 í mönnum:

Vöxtur vefja

Vöxtur beinagrindar á sér stað í vaxtarlínu við enda beins í vexti. Vaxtarhormón og IGF-1 örva með beinum hætti vöxt og efnaskipti frumna í vaxtarlínu.

Líffæravöxtur: Hjá rottum með skort á IGF-1 sem fengu meðferð með rhIGF-1 óx allur líkaminn og líffæri.

Frumuvöxtur: IGF-1 viðtakar eru til staðar á flestum gerðum frumna og vefja. IGF-1 veldur frumuskiptingu sem veldur auknum fjölda frumna í líkamanum.

Efnaskipti kolvetna

IGF-1 bælir framleiðslu glúkósa í lifur, örvar notkun glúkósa og getur dregið úr glúkósa í blóði og valdið blóðsykurslækkun.

IGF-1 hefur hamlandi áhrif á seytingu insúlíns.

Efnaskipti beina/steinefna

IGF-1 í blóði gegnir mikilvægu hlutverki við myndun og viðhald beinmassa. IGF-1 eykur beinþéttni.

Verkun og öryggi

Fimm klínískar rannsóknir (4 opnar og 1 tvíblind með lyfleysu) voru gerðar með INCRELEX.

92 börnum með alvarlegan skort á insúlín-likum vaxtarþætti var gefið mecasermin undir húð, yfirleitt 60 til 120 µg/kg tvisvar á dag. Sjúklingar sem valdir voru til þátttöku voru afar lágvaxnir, með hægán vöxt, lágt IGF-1 innihald í blóði og eðlilega seytingu vaxtarhormóns. Áttatíu og þrír (83) af 92 sjúklingum höfðu ekki áður fengið INCRELEX við upphaf rannsóknarinnar og 81 sjúklingur lauk a.m.k. einu ári meðferðar með INCRELEX. Einkenni í upphafi, hjá þeim 81 sjúklingum úr öllum rannsóknunum sem metnir voru við fyrstu og aðra greiningu á virkni, voru (meðaltal ± staðalfrávik): raunaldur (ár): $6,8 \pm 3,8$, aldursbil (ár): 1,7 til 17,5; hæð (cm): $84,1 \pm 15,8$, staðalfráviksskor hæðar: $-6,9 \pm 1,8$, vaxtarhraði (cm/ár): $2,6 \pm 1,7$, staðalfráviksskor vaxtarhraða: $-3,4 \pm 1,6$, IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$, staðalfráviksskor IGF-1: $-4,2 \pm 2,0$ og beinaldur (ár): $3,8 \pm 2,8$. Af þeim voru 72 (89%) með svipgerð sem minnti á Laron-heilkenni, 7 (9%) skorti gen fyrir vaxtarhormónnum, 1 (1%) var með mótefni gegn vaxtarhormónnum og 1 (1%) var með einangraðan arfgengan skort á vaxtarhormónnum. Fjörutíu og sex (57%) þátttakenda voru karlar, 66 (81%) voru af hvítum kynstofni. Sjötíu og fjórir (91%) þátttakenda voru ekki kynþroska við upphaf rannsóknar.

Í töflu 2 eru sýndar árlegar niðurstöður vaxtarhraða, staðalfráviksskora vaxtarhraða og staðalfráviksskora hæðar fram að 8. aldursári. Til voru gögn um vaxtarhraða 75 þátttakenda fyrir meðferð. Með þöruðum prófunum t-gildis var vaxtarhraði tiltekins meðferðarárs borinn saman við vaxtarhraða áður en meðferð hófst fyrir þá þátttakendur sem luku meðferð þá ári. Vaxtarhraði á árum 2 til og með 8 var tölfraðilega meiri en fyrir meðferð. Fyrir þann 21 sjúkling sem ekki hafði fengið meðferð áður og var nálægt fullorðinshæð var meðaltal ($\pm$ SD) á mismun milli mældrar aukningar á hæð og hæðar sem búast mátti við með Laron u.þ.b. 13 cm ($\pm$ 8 cm) eftir að meðaltali 11 ára meðferð.

Tafla 2: Árlegur árangur vaxtar eftir fjölda meðferðarára með INCRELEX

	Fyrir meðferð	1. ár	2. ár	3. ár	4. ár	5. ár	6. ár	7. ár	8. ár
Vaxtarhraði (cm/ár)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Meðaltal (st.fráv.)	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)
Meðaltal (st.fráv.) frá því f. meðf.		+5,4 (2,6)	+3,20 (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-gildi breytingar frá því f. meðf. [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
St.fráv.skor vaxtarhraða									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Meðaltal (st.fráv.)	-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)
Meðaltal (st.fráv.) frá því f. meðf.		+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-gildi breytingar frá því f. meðf. [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
St.fráv.skor hæðar									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Meðaltal (st.fráv.)	-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)
Meðaltal (st.fráv.) frá því f. meðf.		+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-gildi breytingar frá því f. meðf. [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

f. meðf. = fyrir meðferð; st.fráv. = staðalfrávik; st.fráv.skor = staðalfráviksskor

[1] P-gildi til samanburðar miðað við gildi fyrir meðferð voru notuð í þöruðum prófunum t-gilda.

Fyrir sjúklinga þar sem beinaldur var tiltækur í a.m.k 6 ár eftir upphaf meðferðar var meðalaukning á beinaldri sambærileg við meðalaukningu á lífaldri; hjá þessum sjúklingum virtist ekki vera um klínískt marktækan ávinning að ræða í beinaldri miðað við lífaldur.

Virkni er háð skammtastærð. Besta vaxtarsvörunin tengdist skömmtum sem námu 120 µg/kg undir húð tvisvar á dag.

Meðal allra sjúklinga þar sem mat var lagt á öryggi (n=92) tilkynntu 83% um a.m.k. eina aukaverkun meðan á rannsóknunum stóð. Engin dauðsföll urðu í rannsóknunum. Enginn þátttakandi hætti þátttöku í rannsóknunum vegna aukaverkana.

Blóðsykurlækkun var sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um og gæta þarf nægilega að máltíðum miðað við skömmtun.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt um eiginleika lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hreint líffræðilegt aðgengi mecasermíns undir húð hjá sjúklingum með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti hefur ekki verið staðfest. Líffræðilegt aðgengi mecasermíns eftir lyfjagjöf undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum er staðfest um 100%.

Dreifing

IGF-1 binst sex IGF bindipróteinum (IGFBPs) í blóði þar sem ~80% bindast í sameind með IGFBP-3 og sýruviðkvæmri undireiningu. IGF bindiprótein-3 lækkar hjá sjúklingum með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti en það veldur aukinni úthreinsun IGF-1 hjá þessum sjúklingum miðað við heilbrigða einstaklinga. Hjá 12 þátttakendum með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti var heildardreifingarrúmmál IGF-1 (meðaltal ± staðalafrávik) eftir lyfjagjöf með INCRELEX undir húð metið 0,257 (± 0,073) l/kg við 0,045 mg/kg skammt af mecasermini og er talið aukast eftir því sem skammtur mecasermíns eykst. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um styrk óbundins IGF-1 eftir lyfjagjöf með INCRELEX.

Umbrot

Sýnt hefur verið fram á að IGF-1 umbrotnar bæði í lifur og nýrum.

Brotthvarf

Hjá þremur börnum með alvarlegan skort á insúlín-líkum vaxtarþætti var lokahelmingunartími alls IGF-1 eftir eina lyfjagjöf undir húð með 0,12 mg/kg að meðaltali metinn 5,8 klukkustundir. Úthreinsun alls IGF-1 er í öfugu hlutfalli við styrk IGF bindandi próteina í blóði og heildarúthreinsun (CL/F) er talin vera 0,04 l/klst./kg við 3 mg/l af IGFBP-3 hjá 12 þátttakendum.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Lyfjahvörf INCRELEX hjá sjúklingum eldri en 65 ára hafa ekki verið rannsökuð.

Börn

Lyfjahvörf INCRELEX hjá sjúklingum yngri en 12 ára hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn

Hjá unglingum með skort á insúlín-likum vaxtarþætti-1 og hjá fullorðnum var enginn sjáanlegur munur á lyfjahvörfum INCRELEX eftir kyni.

Kynþáttur

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf mecasermins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtnun sem er svipuð meðferðarskömmtnun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Eiturhrif á æxlun

Eiturhrif á æxlun voru rannsökuð hjá rottum og kaninum eftir lyfjagjöf í æð en ekki undir húð (venjuleg klínísk lyfjagjöf). Þessar rannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi og meðgöngu en vegna ólíkra íkomuleiða er ekki ljóst hversu marktækar niðurstöðurnar eru. Flutningur mecasermins yfir fylgju var ekki rannsakaður.

Krabbameinsmyndun

Mecasermin var gefið Sprague Dawley rottum undir húð í skömmtnun af 0, 0,25, 1, 4 og 10 mg/kg/dag í allt að 2 ár. Fram kom aukin tíðni vefjaaukningar í nýrilmarg og krómfiklaæxli hjá karlrottum við 1 mg/kg/dag skammta og stærri (≥ 1 faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur fyrir menn miðað við magn) og hjá kvenrottum við allar skammtastærðir ($\geq 0,3$ faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur fyrir menn miðað við magn).

Aukin tíðni sjálflæknandi þekjuæxlis í húð kom fram hjá karlrottum við skammtana 4 og 10 mg/kg/dag (≥ 4 faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur fyrir menn miðað við magn). Fram kom aukin tíðni krabbameins í mjólkurkirtlum hjá bæði karl- og kvenrottum sem fengu 10 mg/kg/dag (7 faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur fyrir menn miðað við magn). Í rannsóknum á krabbameinsmyndun kom fram hærri dánartíðni eftir blóðsykurslækkun af völdum IGF-1.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Benzýl alkóhól
Natríumklóríð
Pólýsorbit 20
Hrein ísedíksýra
Natríum asetat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

5 ár

Eftir opnun:

Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki á meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 30 daga við 2°C til 8°C.

Með tilliti til örverufræði má geyma lyfið eftir opnun að hámarki 30 daga við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til að varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml hettuglas (gler af gerð I) lokað með tappa (klóróbútýl/ísópren pólýmer) og innsigli (litað plast).

Hvert hettuglas inniheldur 4 ml af lausn.

Pakking með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

INCRELEX er afhent sem fjölskammtalausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/402/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03 ágúst 2007
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júní 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má ávísa samkvæmt sérstökum skilmálum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi verður að tryggja strax í upphafi að allir lækna-er ráð fyrir að ávísi INCRELEX hafi fengið „upplýsingapakka fyrir lækna“ þar sem er að finna:

- Upplýsingar um lyfið

- Upplýsingar fyrir lækna um INCRELEX (upplýsingakort, leiðbeiningar um skömmtun og skammtareiknir)
- Upplýsingar fyrir sjúkling

Upplýsingar læknis um INCRELEX skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að staðfesta þurfi greiningu alvarlegs IGF-1 skorts.
- Leiðbeiningar fyrir foreldra um einkenni og meðferð við blóðsykurslækkun, þar með talið sprautugjöf með glúkagoni.
- Að veita eigi sjúklingum og foreldrum þeirra ráðgjöf varðandi ávinning af INCRELEX og aukna hættu á góðkynja og illkynja æxlum.
- INCRELEX má ekki nota ef um er að ræða ***virk æxli eða grun um slíkt eða einhvern kvilla eða sjúkrasögu sem eykur hættu á góðkynja eða illkynja æxlum***, og skal hætta meðferð fyrir fullt og allt ef vart verður við æxlismyndun.
- Að skrá eigi mat á sjúkrasögu sjúklinga og áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum, til að tryggja að sjúklingar með frábendingar séu útilokaðir frá meðferð.
- Að veita eigi sjúklingum og foreldrum þeirra fyrirmæli um að fylgjast með framvindu hvers kyns nýtilkomins vaxtar eða ummerkja og einkenna sem hugsanlega geti tengst góðkynja eða illkynja æxlum og tilkynna viðeigandi heilbrigðisstarfsmanni tafarlaust ef grunur vaknar um slíkt.
- Að koma verði í veg fyrir ofskömmtun með því að fylgja leiðbeiningum um notkun lyfsins nákvæmlega og bregðast við einkennum ofskömmtunar með því að hætta meðferðinni eða minnka skammta.
- Að sjúklingar ættu að fara reglulega í skoðun hjá háls-, nef- og eyrnalækni og ef vart verður við klínísk einkenni um sjúkdóm ætti að útiloka mögulegar aukaverkanir eða hefja viðeigandi meðferð.
- Að augnspeglun fari fram áður en meðferð hefst og reglulega á meðan á henni stendur eða ef vart verður við klínísk einkenni.
- Vart getur orðið við skriðnun efra lærleggjarkasts og hryggskekkju hjá sjúklingum sem stækka hratt. Fylgjast þarf með þessu við meðferð með INCRELEX.
- Upplýsingar til foreldra og sjúklinga um að vart geti orðið við altæk ofnæmisviðbrögð og að hætta skuli meðferð ef það gerist og leita tafarlaust til læknis.
- Upplýsingar um ónæmingargetu.

Upplýsingar sjúklings um INCRELEX skulu innihalda eftirfarandi atriði:

- Að gefa skuli INCRELEX stuttu fyrir eða eftir máltíð eða snarl vegna þess að það getur haft insúlín-lík blóðsykurslækkandi áhrif.
- Einkenni blóðsykurslækkunar. Leiðbeiningar um meðferð blóðsykurslækkunar. Að foreldrar og meðferðaraðilar skuli ávallt tryggja að barnið hafi sykurforða. Leiðbeiningar um gjöf glúkagons ef fram kemur alvarleg blóðsykurslækkun.
- Að ekki eigi að gefa INCRELEX ef sjúklingur getur af einhverri ástæðu ekki borðað. Aldrei skal auka skammt af INCRELEX til að bæta upp fyrir einn eða fleiri skammta sem hafa gleymst.
- Sjúklingar skulu forðast áhættusama hegðun (t.d. mikla líkamlega áreynslu) innan 2 - 3 klukkustunda eftir lyfjagjöf, einkum í upphafi meðferðar með INCRELEX þar til fundinn er skammtur INCRELEX sem sjúklingurinn þolir vel.
- Að sjúklingar og foreldrar þeirra eigi að tilkynna viðeigandi heilbrigðisstarfsmanni tafarlaust ef grunur vaknar um að góðkynja eða illkynja æxli séu að myndast hjá sjúklingnum.
- Leiðbeiningar um að skipta kerfisbundið um stungustað við hverja lyfjagjöf til að koma í veg fyrir myndun fituhnúða.
- Leiðbeiningar um að láta vita ef vart verður við hrotur eða ef þær versna en það gæti bent til vaxtar háls- og/eða kokeitla í upphafi meðferðar með INCRELEX.
- Að láta lækninn vita ef vart verður við alvarlegan höfuðverk, þokusýn og ógleði og uppköst því fylgjandi.

- Að láta lækinn vita ef vart verður við holti, verk í mjöðm eða hné til að hann geti skoðað sjúklinginn.

Auk þess fylgja leiðbeiningar um skömmtnun og skammtareiknir fyrir bæði lækni og sjúkling þar sem upplýsingar um einstaklingsbundnar skammtastærðir draga úr hættu á mistökum í lyfjagjöf og blóðsykurslækkun.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFID HEFUR VERID ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta langtíma öryggi meðferðar með mecasermini sem er hafin snemma á barnsaldri og haldið áfram fram á fullorðinsár skal markaðsleyfishafi framkvæma rannsókn á öryggi lyfsins, án inngrips, og leggja fram niðurstöður úr henni (Global Increlex Patient Registry).	Á ekki við, árlegar skýrslur um rannsóknir verða lagðar fram samhliða árlegu endurmati

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

INCRELEX 10 mg/ml stungulyf, lausn.
mecasermin

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 10 mg af mecasermini.
Hvert hettuglas inniheldur 40 mg af mecasermini.

3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni: benzýl alkóhól, natríumklóríð, pólýsorbit 20, hrein ediksýra, natríum asetat og vatn fyrir stungulyf.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.
Eitt 4 ml fjölnota hettuglas.
40 mg/4 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Notið innan 30 daga eftir fyrstu opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/402/001

13. LOTUNÚMER

LOT:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

INCRELEX

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

INCRELEX 10 mg/ml stungulyf
mecasermin
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

LOT:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/4 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

INCRELEX 10 mg/ml stungulyf, lausn.

Mecasermin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um INCRELEX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota INCRELEX
3. Hvernig nota á INCRELEX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á INCRELEX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um INCRELEX og við hverju það er notað

- INCRELEX er vökvi sem inniheldur mecasermin, sem er tilbúinn insúlín-líkur vaxtarþáttur-1 (IGF-1) sem líkist IGF-1 sem líkaminn framleiðir.
- Lyfið er notað við meðferð barna og unglinga á aldrinum 2 til 18 ára, sem eru smávaxin miðað við aldur vegna þess að líkami þeirra framleiðir ekki nægilegt magn IGF-1. Þetta ástand er kallað skortur á insúlín-líkum vaxtarþætti-1.

2. Áður en byrjað er að nota INCRELEX

Ekki má nota INCRELEX

- ef þú ert með einhvers konar æxli eða vefjavöxt, illkynja eða góðkynja
- ef þú hefur einhvern tímann fengið krabbamein
- ef þú ert með einhverja kvilla sem geta aukið hættu á krabbameini
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mecasermini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- hjá fyrirburum eða nýburum, þar sem lyfið inniheldur benzýl alkóhól.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta á æxlum eða vefjavexti (bæði illkynja og góðkynja) er augin hjá börnum og unglingum sem fá meðferð með INCRELEX. Ef vart verður við einhver konar nýjan vefjavöxt, húðskellur eða óvænt einkenni meðan á meðferðinni stendur eða eftir að henni lýkur á að ræða tafarlaust við lækinn, þar sem mecasermin gæti tekið þátt í myndun krabbameins.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en INCRELEX er notað

- ef þú ert með hryggskekkju. Fylgjast skal með framvindu hryggskekkjunnar.
- ef þú verður haltur/hölt eða færð verk í mjaðmir eða hné.
- ef þú ert með eitlastækkun í hálsi. Skoðun skal fara fram reglulega.

- ef þú ert með einkenni um aukinn þrýsting í heila (innankúpuháþrýsting), svo sem breytingar á sjón, höfuðverk, ógleði og/eða uppköst skal ráðfæra sig við lækni.
- ef þú ert með staðbundin viðbrögð á stungustað eða almenn ofnæmisviðbrögð við INCRELEX. Hafið samband við lækni eins fljótt og unnt er ef þú færð staðbundin útbrot. Leitið tafarlaust til læknis ef þú ert með almenn ofnæmisviðbrögð (ofsakláði, öndunarerfiðleikar, yfirliðskennnd eða lost og almenn vanlíðan).
- ef þú ert hættur/hætt að vaxa (vaxtarfletir beina hafa lokast). Ef það er raunin getur INCRELEX ekki örvað vöxt þinn og ekki ætti að nota lyfið.

Börn undir 2 ára aldri

Notkun lyfsins hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 2 ára og er því ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða INCRELEX

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skal láta lækinn vita ef þú tekur insúlín eða önnur lyf við sykursýki. Breyta getur þurft skammtastærð þessara lyfja.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Mælt er með því að tekið sé þungunarpróf til að staðfesta að ekki sé um þungun að ræða áður en meðferð með mecasermini hefst. Einnig er mælt með því að allar konur á barneignaraldri noti viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur.

Hætta skal meðferð með mecasermini við meðgöngu.

Ekki má gefa konum með barn á brjósti mecasermin.

Akstur og notkun véla

Mecasermin getur valdið blóðsykurslækkun (mjög algeng aukaverkun, sjá kafla 4), sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, þar sem hæfni til einbeitingar og viðbragðsflýtir geta verið skert.

Þú skalt forðast áhættusama hegðun (t.d. akstur o.s.frv.) innan 2-3 klukkustunda eftir lyfjagjöf, einkum í upphafi meðferðar með INCRELEX þar til fundinn er skammtur INCRELEX sem ekki veldur aukaverkunum sem valda því að slíkar athafnir séu áhættusamar.

INCRELEX inniheldur benzýl alkóhól og natríum

INCRELEX inniheldur benzýl alkóhól sem rotvarnarefni, en það getur valdið eiturverkun og ofnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára aldri.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á INCRELEX

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur er 0,04 til 0,12 mg/kg líkamsþyngdar sjúklings tvisvar á dag. Sjá „Leiðbeiningar um notkun“ í lok þessa fylgiseðils.

Sprautið INCRELEX undir húð skömmu fyrir eða eftir máltíð eða snarl, þar sem lyfið getur haft blóðsykurlækkandi áhrif líkt og insúlín og þannig lækkað blóðsykur (sjá um blóðsykurfall í kafla 4). Ekki gefa INCRELEX skammt ef þú getur af einhverjum ástæðum ekki neytt matar. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka á næsta skammt eins og venjulega, í tengslum við máltíð eða snarl.

Sprautið INCRELEX undir húð á upphandlegg, læri, kvið eða rass. Skiptið um stungustað við hverja lyfjagjöf. Aldrei má sprauta lyfinu í æð eða vöðva.

Notið INCRELEX aðeins ef það er tært eða litlaust.

Meðferð með mecasermini er langtímameðferð. Leitið til læknis ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef notaður er stærri skammtur af INCRELEX en mælt er fyrir um

Líkt og insúlín getur mecasermin haft blóðsykurlækkandi áhrif (sjá um blóðsykurfall í kafla 4).

Ef stærri skammtur af INCRELEX en mælt er fyrir um er notaður skal hafa samband við lækni tafarlaust.

Alvarleg ofskömmun getur valdið blóðsykurslækkun.

Meðferð við alvarlegri ofskömmun mecasermins skal miða að því að snúa við áhrifum blóðsykurslækkunar. Neyta skal vökva eða matar sem inniheldur sykur. Ef sjúklingurinn er ekki vakandi né með nægilega meðvitund til að drekka sykurríkan vökva getur þurft að sprauta hann með glúkagoni í vöðva til að bæta upp lágan blóðsykur. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur ráðleggur þér hvernig á að gefa sprautu með glúkagoni.

Ofskömmun til lengri tíma getur valdið stækkun sumra líkamshluta (t.d. hendur, fætur, hluta andlits) eða of miklum líkamsvexti. Ef grunur leikur á um ofskömmun í lengri tíma á að hafa samband við lækinn tafarlaust.

Ef gleymist að nota INCRELEX

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ekki á að stækka skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka á næsta skammt eins og venjulega, í tengslum við máltíð eða snarl.

Ef hætt er að nota INCRELEX

Ef hlé er gert á meðferð með mecasermini eða henni hætt snemma getur það haft áhrif á árangur vaxtar meðferðarinnar. Leitið ráða hjá lækni áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Algengustu aukaverkanir við notkun mecasermins eru: blóðsykurslækkun, uppköst, viðbrögð á stungustað, höfuðverkur og sýkingar í miðeyra. Einnig hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir við notkun INCRELEX. Ef vart verður við einhverjar þessara aukaverkana á að fylgja ráðleggingunum sem gefnar eru fyrir hverja þeirra hér að neðan.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Illkynja og góðkynja æxli

Tilkynnt hefur verið um aukna tíðni bæði illkynja og góðkynja æxla hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með INCRELEX. Hætta á slíkum æxlum getur verið meiri ef INCRELEX er notað við öðrum kvillum en nefndir eru í kafla 1 eða í stærri skömmtum en ráðlagðir eru í kafla 3.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)

Tilkynnt hefur verið um almennan ofsakláða, öndunarerfiðleika, sundl og þrota í andliti og/eða hálsi eftir notkun mecasermins. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram á að hætta notkun INCRELEX tafarlaust og leita lækniáðstoðar eins fljótt og kostur er.

Einnig hefur verið tilkynnt um staðbundin ofnæmisviðbrögð á stungustað (kláði, ofsakláði).

Hárlos

Einnig hefur verið tilkynnt um hárlos í kjölfar notkunar mecasermins.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)

Blóðsykurslækkun

Mecasermin getur valdið blóðsykurslækkun. Merki um lágan blóðsykur eru: sundl, þreyta, óeirð, svengd, skapstyggið, erfiðleikar með einbeitingu, svitaköst, ógleði og hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Alvarleg blóðsykurslækkun getur valdið meðvitundarleysi, krömpum eða dauða. Ef um er að ræða krampa eða meðvitundareysi á að hætta notkun INCRELEX tafarlaust og leita lækniáðstoðar eins fljótt og kostur er.

Ef þú notar INCRELEX skalt þú forðast að taka þátt í áhættusamri hegðun (eins og mikilli líkamlegri áreynslu) innan 2-3 klukkustunda eftir gjöf INCRELEX, einkum í upphafi meðferðar með INCRELEX.

Áður en meðferð með INCRELEX hefst mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur útskýra hver meðferðin við blóðsykurslækkun er. Þú ættir ávallt að hafa tiltæk matvæli sem innihalda sykurl, svo sem appelsínusafa, glúkósaflaup, sælgæti eða mjólk, ef einkenni um blóðsykurslækkun koma fram. Ef alvarleg blóðsykurslækkun verður og þú getur ekki brugðist við eða drukkið vökva sem inniheldur sykurl, skal gefa glúkagon sprautu. Lækinn eða hjúkrunarfræðingur ráðleggur þér hvernig eigi að gefa sprautuna. Glúkagon hækkar blóðsykur þegar það er gefið. Það er mikilvægt að mataræði þitt sé í jafnvægi og innihaldi prótein og fitu, svo sem kjöt og ost auk matvæla sem innihalda sykurl.

Mæla á blóðsykur (glúkósa) í blóðdropa úr fingurgóm fyrir hverja máltíð í upphafi meðferðar og þar til fundinn er skammtur sem þolist vel. Ef vart verður við tíð einkenni blóðsykurslækkunar eða alvarlegrar blóðsykurslækkunar á að halda mælingum á blóðsykri áfram óháð máltíðum og meðan einkenni blóðsykurslækkunar eru til staðar, ef kostur er.

Bólga á stungustað (vefjaaukning á stungustað) og mar á stungustað

Hægt er að forðast þetta með því að skipta um stungustað í hvert skipti.

Meltingarfæri

Uppköst og verkir í efri hluta maga hafa komið fram við meðferð með mecasermini.

Sýkingar

Fram hafa komið sýkingar í miðeyra hjá börnum sem fengu meðferð með mecasermini.

Stoðkerfi og stoðvefur

Liðverkir og verkir í útlimum hafa komið fram við meðferð með mecasermini.

Taugakerfi

Höfuðverkur hefur komið fram við meðferð með mecasermini.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

Krampar

Krampar hafa komið fram við meðferð með mecasermini.

Einnig hefur verið tilkynnt um sundl og skjálfta við meðferð með mecasermini.

Hjartakvillar

Tilkynnt hefur verið um hraðan hjartslátt og óeðlileg hjartahljóð við meðferð með mecasermini.

Blóðsykurshækkun

Einnig hefur komið fram hækkaður blóðsykur við meðferð með mecasermini.

Eitlastækkun í hálsi og nefi

Mecasermin getur valdið stækkun eitla í hálsi og nefi. Meðal einkenna um eitlastækkun í hálsi og nefi eru: hrotur, erfiðleikar við öndun eða kyngingu, kæfisvefn (kvilli þar sem öndun hættir í skamma stund í svefni) eða vökvi í miðeyra og sýkingar í eyra. Kæfisvefn getur valdið óhóflegri syfju á daginn. Hafið samband við lækni ef þessi einkenni trufla þig. Læknirinn ætti að skoða háls- og nefkirtlana reglulega.

Stækkaður hóstarkirtill

Vart hefur orðið við stækkaðan hóstarkirtil (sérhæft líffæri sem tilheyrir ónæmiskerfinu) við meðferð með mecasermini.

Doppubjúgur

Læknar eða augnlæknar gætu orðið varir við þrota í afturhluta auga (vegna aukins þrýstings innan heilans) meðan á meðferð með mecasermini stendur.

Heyrnartap

Vart hefur orðið við heyrnartap, eyrnaverk og vökva í miðeyra við meðferð með mecasermini. Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir heyrnarvandamálum.

Versnun hryggskekkju (af völdum hraðs vaxtar)

Ef þú ert með hryggskekkju þarf að fylgjast oft með því hvort sveigja í hrygg eykst. Einnig hefur orðið vart við verk í vöðvum við meðferð með mecasermini.

Æxlunarfæri

Stækkun brjósta hefur komið fram við meðferð með mecasermini.

Meltingarfæri:

Magaverkur hefur komið fram við meðferð með mecasermini.

Breytingar á húð og hári

Þykkari húð, fæðingarblettir og óeðlileg áferð hárs hafa komið fram við notkun mecasermins.

Viðbrögð á stungustað

Meðal viðbragða sem tilkynnt hefur verið um við meðferð með INCRELEX eru verkur, erting, blæðing, mar, roði og herslismyndun. Hægt er að forðast viðbrögð á stungustað með því að skipta um stungustað í hvert skipti.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

Innankúpuháþrýstingur

INCRELEX getur stundum valdið tímabundinni þrýstingsaukningu í heila. Einkenni innankúpuháþrýstings geta verið meðal annars breytingar á sjón, höfuðverkur, ógleði og/eða uppköst.

Látið lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhver þessara einkenna. Læknirinn getur kannað hvort um er að ræða innankúpuháþrýsting. Ef svo er, getur læknirinn ákveðið að minnka tímabundið eða hætta meðferð með mecasermini. Hægt er byrja aftur að nota mecasermin þegar einkennin eru horfin.

Kvillar í hjarta

Hjá sumum sjúklingum sem fengu meðferð með mecasermini kom fram stækkun á hjartavöðva og óeðlileg starfsemi hjartaloka við hjartaómskoðun. Verið getur að læknirinn láti þig fara í hjartaómskoðun fyrir meðferð með mecasermini, meðan á henni stendur og þegar henni er lokið.

Viðbrögð á stungustað

Meðal viðbragða sem tilkynnt hefur verið um við meðferð með INCRELEX eru útbrot, þroti og fituhnúðar. Hægt er að forðast viðbrögð á stungustað með því að skipta um stungustað í hvert skipti.

Þyngdaraukning

Vart hefur orðið við þyngdaraukningu við meðferð með mecasermini.

Meðal annarra sjaldgæfra aukaverkana við meðferð með mecasermini eru þunglyndi og taugaveiklun.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á INCRELEX

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir fyrstu notkun má geyma hettuglasið í allt að 30 daga við 2°C til 8°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

INCRELEX inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mecasermin. Einn ml inniheldur 10 mg af mecasermini. Hvert hettuglas inniheldur 40 mg af mecasermini.
- Önnur innihaldsefni eru: benzýl alkóhól, natríumklóríð, pólýsorbit 20, hrein ediksýra, natríum asetat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „INCRELEX inniheldur benzýl alkóhól og natríum“).

Lýsing á útlit INCRELEX og pakkningastærðir

INCRELEX er litlaust eða gulleitt og tært eða örlítið ópallýsandi stungulyf, lausn, afhent í hettuglasi úr gleri sem lokað er með tappa og innsigli. Hettuglasið inniheldur 4 ml af lausn.

Pakkningastærð er eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Handhafi markaðsleyfis:
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spánn

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.:

**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/Тел.: +34 93 446 60 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

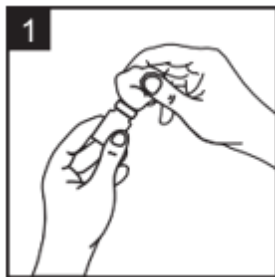
<-----

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

INCRELEX skal gefa með sæfðum einnota sprautum og nálum, sem þú gætir fengið hjá lækni þínum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Sprautan skal vera nógu lítil til að hægt sé að taka í hana fyrirlagðan skammt úr hettuglasinu með nokkurri nákvæmni.

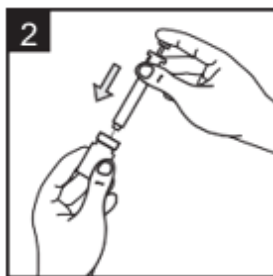
Undirbúningur lyfjagjafar

1. Þvoið hendur áður en INCRELEX er undirbúið fyrir inndælingu.
2. Notið nýja einnota nál og sprautu hvert sinn sem lyfið er gefið. Notið sprautur og nálar aðeins einu sinni. Fargið þeim með viðeigandi hætti í ílát sem þola beitta hluti (svo sem ílát undir eiturefni), ílát úr hörðu plasti (svo sem flösku undan þvottalegi) eða málmílát (svo sem tóman málmibauk). Notið **aldrei** sömu nálar og sprautur með öðrum.
3. Athugið lausnina til að ganga úr skugga um að hún sé tær og litlaus. Ekki má nota lyfið eftir fyrningardagsetningu (sem kemur fram á miðanum á eftir FYRNIST og á við síðasta dag mánaðrins sem þar kemur fram) eða ef það er skýjað eða ef agnir eru sjáanlegar. Ef hettuglas frýs skal farga því. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.
4. Þegar notað er nýtt hettuglas skal fjarlægja öryggishlífina. Fjarlægið ekki gúmmítappann.
5. Þurrkið gúmmítappann á hettuglasinu með sprittþurrku til að koma í veg fyrir smit sem getur komið í hettuglasið þegar nál er stungið oft í það (sjá Mynd 1).



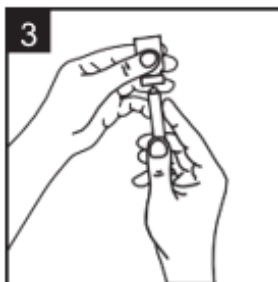
Mynd 1: Þurrkið tappann með spritti

6. Áður en nálinni er stungið í hettuglasið skal toga í bulluna til að draga loft inn í sprautuna sem svarar til þess skammts sem mælt er fyrir um. Stingið nálinni í gegnum efsta hluta hettuglassins og þrýstið á bulluna til að dæla lofti í hettuglasið (sjá Mynd 2).



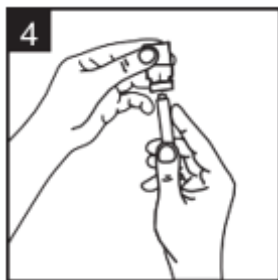
Mynd 2: Dælið lofti í hettuglasið

7. Látið sprautuna vera í hettuglasinu og snúið öllu á hvolf. Haldið fast í sprautuna og hettuglasið (sjá Mynd 3).

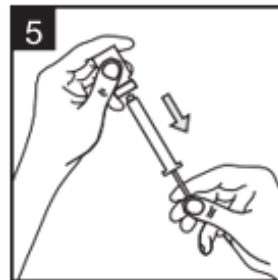


Mynd 3: Lyfið dregið upp

8. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í vökvanum (sjá Mynd 4). Togið í bulluna til að draga réttan skammt í sprautuna (sjá Mynd 5).

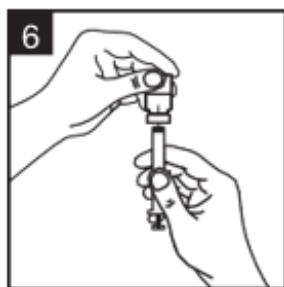


Mynd 4: Nálarendi
í vökva



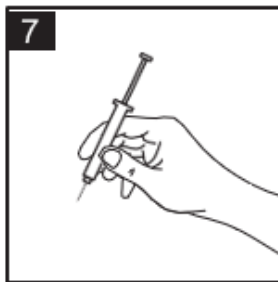
Mynd 5: Dragið
upp réttan

9. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu skal athuga hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru í sprautunni skal halda hettuglasinu og sprautunni þannig að nálin snúi beint upp og slá í hlið sprautunnar þar til loftbólurnar fara upp á yfirborðið. Þrýstið loftbólunum út með bullunni og dragið vökva inn þar til réttum skammti er náð (sjá Mynd 6).



Mynd 6: Fjarlægjið loftbólur
og fyllið sprautu aftur

10. Takið nálin úr hettuglasinu og setjið öryggishlífina aftur á. Nálin má ekki snerta neitt. Sprautan er nú tilbúin (sjá Mynd 7).



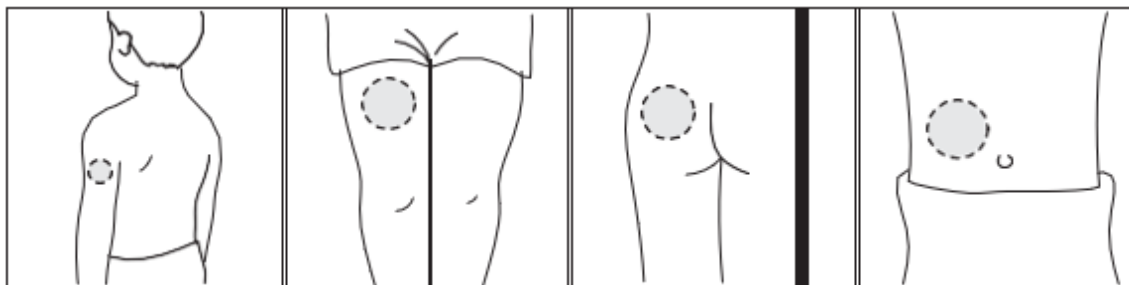
Mynd 7: Sprautan tilbúin

Inndæling lyfjaskammts:

Sprautið INCRELEX eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ekki má gefa sprautuna ef þú getur ekki borðað skömmu fyrir eða eftir lyfjagjöfina.

1. Ákveðið stungustað – upphandlegg, læri, rass eða kvið (sjá hér að neðan). Skipta skal um stungustað við hverja lyfjagjöf (nota stungustaði til skiptis) til að forðast myndun fituhnúða undir húðinni (lipohypertrophy) vegna endurtekinnna inndælinga á sama stað.



Upphandleggur

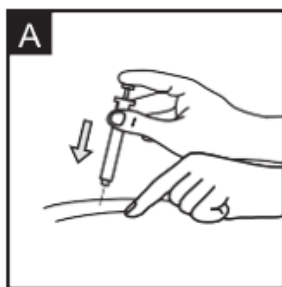
Læri

Rass

Kviður

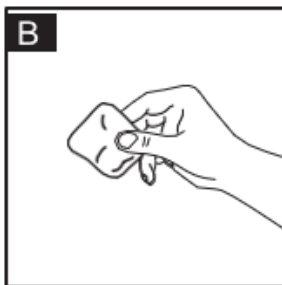
2. Notið sprittþurrku eða sápu og vatn til að hreinsa húðina þar sem á að sprauta. Stungustaðurinn á að vera þurr áður en sprautað er.

3. Klípið létt í húðina. Stingið nálinni inn eins og lækurinn hefur sýnt. Sleppið húðinni (sjá Mynd A).



Mynd A: Klípið létt í húðina og sprautið samkvæmt leiðbeiningum

4. Þrýstið bullunni á sprautunni varlega alla leið inn og gangið úr skugga um að hafa sprautað öllum vökvanum. Dragið nálina beint út og þrýstið varlega á stungustað með grisju/bómull í nokkrar sekúndur. **Ekki nudda svæðið** (sjá Mynd B).



Mynd B: Þrýstið (ekki nudda) með grisju eða bómull

5. Fylgið leiðbeiningum læknisins og fargið nálinni og sprautunni. Setjið ekki hlífðarhettuna aftur á sprautuna. Notaðar nálar og sprautur á að setja í ílát fyrir beitt og oddhvöss áhöld (svo sem ílát fyrir hættuleg lífsýni), ílát úr hörðu plasti (svo sem ílát fyrir ræstiefni) eða ílát úr málm (svo sem tómt kexílát). Þessum ílátum verður að loka og farga með viðeigandi hætti samkvæmt leiðbeiningum læknisins.