

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 10 mg di mecasermina\*.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 40 mg di mecasermina\*.

\*La mecasermina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) umano derivato da DNA ricombinante prodotto in *Escherichia coli*.

### Eccipienti con effetti noti:

Un ml contiene 9 mg di alcol benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezioni).

Liquido da incolore a leggermente giallo e da limpido a leggermente opalescente.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento a lungo termine del deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti dai 2 ai 18 anni con deficit primario grave, confermato, del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGFD primario).

L'IGFD primario severo è definito da:

- SDS per l'altezza  $\leq -3,0$  e
- livelli di IGF-1 basali inferiori al 2,5° percentile per età e sesso, e
- non insufficienza di ormone della crescita (GH).
- Vanno escluse: forme secondarie di deficit di IGF-1, secondarie ad esempio a malnutrizione, ipopituitarismo, ipotiroidismo o trattamento cronico con dosi farmacologiche di antinfiammatori steroidei.

L'IGFD primario severo include pazienti con mutazioni nel recettore del GH (GHR), con alterazioni della via di trasmissione post-GHR e difetti del gene dell'IGF-1; questi soggetti non presentano deficit di GH e quindi si può prevedere che non rispondano adeguatamente al trattamento con GH esogeno. In alcuni casi, quando ritenuto necessario, il medico può decidere di confermare la diagnosi eseguendo un test di generazione di IGF-1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con mecasermina deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nella gestione di pazienti con disturbi della crescita.

#### Posologia

La dose deve essere individualizzata per ogni paziente. La dose iniziale raccomandata di mecasermina è 0,04 mg/kg di peso del corpo due volte al giorno tramite iniezione sottocutanea. Se per almeno una settimana non si verifica alcuna reazione avversa, la dose può essere aumentata con incrementi di 0,04 mg/kg fino alla dose massima di 0,12 mg/kg somministrata due volte al dì. Non devono essere superati dosaggi superiori a 0,12 mg/kg, somministrati due volte al giorno, poiché questo può aumentare il rischio di neoplasia (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.8).

Se la dose raccomandata non è tollerata dal paziente, può essere preso in considerazione un trattamento con dosi inferiori. Il successo del trattamento deve essere valutato sulla base delle velocità di crescita staturale. La dose più bassa che è stata associata ad un aumento significativo della crescita su base individuale è 0,04 mg/kg somministrata due volte al dì.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di mecasermina nei bambini sotto i 2 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Pertanto questo medicinale non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione epatica*

Ci sono dati limitati riguardanti la farmacocinetica di mecasermina nei bambini con compromissione epatica, in questa popolazione specifica di pazienti affetti da IGFD primario severo. Si raccomanda di individualizzare la dose per ciascun paziente come descritto nella posologia riportata di seguito.

##### *Compromissione renale*

Ci sono dati limitati riguardanti la farmacocinetica di mecasermina nei bambini con compromissione renale, in questa popolazione specifica di pazienti affetti da IGFD primario severo. Si raccomanda di individualizzare la dose per ciascun paziente come descritto nella posologia riportata di seguito.

#### Modo di somministrazione

INCRELEX deve essere somministrato per iniezione sottocutanea poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino. Se con le dosi raccomandate, nonostante un'adeguata assunzione di cibo, si manifesta l'ipoglicemia, la dose deve essere ridotta. Se il paziente, per qualsiasi motivo, è impossibilitato a mangiare, INCRELEX deve essere sospeso.

Il monitoraggio della glicemia pre-prandiale è raccomandato all'inizio del trattamento e fino a quando non viene stabilita una dose ben tollerata. Se si verificano frequenti episodi di ipoglicemia o ipoglicemia grave, il monitoraggio della glicemia deve continuare indipendentemente dalla condizione pre-prandiale e, se possibile, in caso di episodi di ipoglicemia.

La dose di questo medicinale non deve mai essere aumentata per compensare una o più dosi omesse.

I siti di iniezione devono essere cambiati ad ogni iniezione per aiutare a prevenire l'ipertrofia adiposa.

INCRELEX non deve essere somministrato per via endovenosa.

##### *Precauzioni da seguire prima di manipolare o somministrare il medicinale*

La soluzione deve essere limpida immediatamente dopo essere stata presa dal frigorifero. Se la soluzione è torbida o contiene particelle, non deve essere iniettata.

INCRELEX deve essere somministrato con siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Il volume delle siringhe deve essere abbastanza piccolo da permettere il prelievo della dose dal flaconcino con adeguata accuratezza.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

INCRELEX è cointroindicato in bambini ed adolescenti con neoplasia attiva o sospetta, o qualsiasi condizione o storia clinica che aumenti il rischio di neoplasia benigna o maligna.

La terapia deve essere interrotta se si sviluppa un'evidenza di neoplasia.

Dal momento che INCRELEX contiene alcol benzilico, non deve essere somministrato a bambini prematuri o a neonati.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tumori benigni e maligni.

Esiste un maggiore rischio di neoplasie benigne e maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con INCRELEX, poiché IGF-1 svolge un ruolo nell'insorgenza e nella progressione di tumori benigni e maligni.

Successivamente all'immissione in commercio, si sono osservate neoplasie, sia benigne che maligne, in bambini e in adolescenti che hanno ricevuto il trattamento con INCRELEX. Questi casi osservati rappresentano una varietà di differenti malignità e includono anche malignità generalmente non osservate nei bambini. (vedere paragrafo 4.8). Un aumentato rischio di neoplasia può essere maggiore nei pazienti che ricevono INCRELEX per un uso non approvato o a dosi superiori rispetto quelle raccomandate. Le attuali conoscenze sulla biologia di IGF-1 suggeriscono che IGF-I giochi un ruolo nella malignità di tutti gli organi e tessuti. I medici devono perciò vigilare su qualsiasi sintomo di una potenziale malignità. Se si sviluppa una neoplasia benigna o maligna, il trattamento con INCRELEX deve essere interrotto in maniera definitiva e devono essere adottate appropriate cure mediche specialistiche.

Mecasermina non sostituisce il trattamento con GH.

Mecasermina non deve essere usato per promuovere la crescita nei pazienti con epifisi saldate.

Mecasermina deve essere somministrato poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino, poiché può avere effetti ipoglicemizzanti insulino-simili. Particolare attenzione deve essere riservata ai bambini piccoli, ai bambini con una pregressa storia di ipoglicemia e ai bambini che non assumono il cibo in maniera regolare. I pazienti devono evitare di intraprendere attività ad alto rischio nelle 2-3 ore successive all'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con mecasermina, finché non viene stabilita una dose ben tollerata di INCRELEX. Se una persona con grave ipoglicemia è priva di conoscenza o incapace di ingerire cibo normalmente, può essere necessaria un'iniezione di glucagone. Le persone con una pregressa storia di ipoglicemia grave devono avere il glucagone a disposizione. Al momento della prescrizione iniziale, i medici devono educare i genitori su segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia, inclusa l'iniezione di glucagone.

È possibile che le dosi di insulina e/o di altri medicinali ipoglicemizzanti debbano essere ridotte per i soggetti diabetici che usano questo medicinale.

L'esecuzione di un ecocardiogramma è consigliata in tutti i pazienti, prima dell'inizio del trattamento con mecasermina. Anche i pazienti che terminano il trattamento devono eseguire un ecocardiogramma. I pazienti che presentano alterazioni all'ecocardiogramma o sintomi che interessano l'apparato cardiovascolare devono essere seguiti regolarmente con valutazioni ecocardiografiche.

Ipertrofia del tessuto linfoide (ad esempio, quello tonsillare) associata a complicanze, come ad esempio il russare, l'apnea nel sonno e versamenti cronici a carico dell'orecchio medio sono state segnalate con l'uso di questo medicinale. I pazienti devono sottoporsi, periodicamente e all'insorgere di sintomi clinici,

alle opportune valutazioni per escludere tali potenziali complicatezze o per iniziare l'appropriato trattamento.

Ipertensione intracranica con papilledema, alterazione del visus, cefalea, nausea e/o vomito sono stati osservati nei pazienti trattati con mecasermina, così come con la somministrazione terapeutica di GH. I segni e i sintomi associati all'ipertensione intracranica si sono risolti dopo la sospensione del trattamento. L'esame oftalmoscopico è consigliato all'inizio, periodicamente durante la terapia a base di mecasermina ed all'insorgere di sintomi clinici.

Slittamento dell'epifisi della testa del femore (con potenziale necrosi avascolare) e progressione della scoliosi possono verificarsi nei pazienti in rapida crescita. Queste condizioni e altri sintomi e segni noti per essere associati al trattamento con GH in generale devono essere monitorati durante il trattamento con mecasermina. Occorre valutare attentamente ogni paziente che lamenti la comparsa di claudicatio o dolori all'anca o al ginocchio.

Esperienza post-marketing: casi di ipersensibilità, orticaria, prurito ed eritema, a livello sistematico e/o localizzati al sito di iniezione sono stati riportati in pazienti trattati con INCRELEX. È stato anche riportato un piccolo numero di casi che hanno richiesto ospedalizzazione per sospetto di anafilassi. I genitori ed i pazienti devono essere informati che tali reazioni sono possibili e che se si verifica una reazione allergica sistematica, il trattamento deve essere interrotto e occorre ricorrere prontamente alle cure di un medico.

Il trattamento deve essere riconsiderato se dopo un anno i pazienti rimangono non responsivi.

Le persone che hanno reazioni allergiche in seguito all'iniezione di IGF-1, che hanno valori ematici di IGF-1 inaspettatamente alti dopo l'iniezione, o che non mostrano una risposta in termini di crescita senza alcuna causa identificata, potrebbero avere una risposta anticorpale all'IGF-1 iniettato. Questo può essere dovuto rispettivamente alla produzione di IgE anti IGF-1, di anticorpi che rallentano l'eliminazione di IGF-1 oppure di anticorpi neutralizzanti. In tali casi, devono essere considerate le istruzioni relative al test di screening per gli anticorpi.

#### Eccipienti:

INCRELEX contiene 9 mg/ml di alcol benzilico come conservante.

L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattoidi nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè **essenzialmente** "senza sodio".

#### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità delle specialità medicinali biologiche, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Le dosi di insulina o di altri prodotti ipoglicemizzanti potrebbero necessitare una riduzione (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/ Contracezione in maschi e femmine

Per tutte le donne in età fertile, è raccomandato l'accertamento di esito negativo al test di gravidanza prima del trattamento con mecasermina. Si raccomanda, inoltre, che tutte le donne in età fertile utilizzino una contraccuzione adeguata durante il trattamento.

### Gravidanza

Non vi sono dati o vi è una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di mecasermina in donne in gravidanza.

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza.

### Allattamento

Si raccomanda di non allattare con latte materno durante l'assunzione di INCRELEX, in quanto non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di mecasermina nel latte umano.

### Fertilità

Mecasermina è stata testata in uno studio di teratogenesi sul ratto nel quale non sono stati riscontrati effetti sul feto fino alla dose di 16 mg/kg (20 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) in base all'area di superficie corporea) e in uno studio di teratogenesi sul coniglio in cui non sono stati riscontrati effetti sul feto alla dose di 0.5 mg/kg (2 volte la MHRD in base all'area di superficie corporea). Mecasermina non ha effetti sulla fertilità nei ratti nei quali è stato somministrato per via endovenosa alle dosi di 0.25, 1 e 4 mg/die (fino a 4 volte l'esposizione clinica con MRHD sulla base della AUC).

Gli effetti di mecasermina sul nascituro non sono stati studiati. Pertanto, non ci sono informazioni mediche sufficienti per stabilire se ci siano rischi significativi per il feto. Non sono stati condotti studi con mecasermina su donne che allattano seno con latte materno. INCRELEX non deve essere somministrato in donne in gravidanza o in allattamento. Un test di gravidanza negativo ed una contraccuzione adeguata è necessaria in tutte le donne in pre-menopausa che ricevono INCRELEX.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

INCRELEX può avere una maggiore influenza sull'abilità di guidare o usare macchinari in caso di un episodio di ipoglicemia. L'ipoglicemia è una reazione avversa molto comune.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

I dati relativi alle reazioni avverse sono derivati da uno studio clinico su un totale di 413 soggetti con IGFD, che include 92 pazienti con IGFD primario grave. I dati sono stati raccolti anche da fonti post-marketing.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici sono state cefalea (44%) ipoglicemia (28%), vomito (26%) l'ipertrofia del sito di iniezione (17%), otite media (17%).

Ipertensione intracranica/aumento di pressione intracranica si è manifestata in 4 (0.96 %) dei pazienti trattati durante gli studi clinici e in soggetti naïve al trattamento di età tra i 7 e 9 anni.

Durante studi clinici condotti in altre indicazioni che hanno coinvolto un totale di circa 300 pazienti, manifestazioni da ipersensibilità locale e/o sistemica sono state riportate nell'8% dei pazienti. Nella fase di utilizzo post-marketing sono stati anche riportati casi di ipersensibilità sistemica, di cui alcuni casi erano indicativi di anafilassi. Sono state riportate anche reazioni allergiche locali nel post-marketing.

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi a mecasermina. Non è stato osservato alcun effetto sulla crescita come conseguenza dello sviluppo di anticorpi.

#### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 contiene le reazioni avverse molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100; < 1/10$ ) e non comuni ( $\geq 1/1000; \leq 1/100$ ) che si sono verificate durante gli studi clinici. All'interno di ciascuna classe di

frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Altre reazioni avverse sono state identificate durante l'uso di INCRELEX dopo la sua approvazione. Poiché queste reazioni sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza (non note).

**Tabella 1: reazioni avverse**

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Reazioni osservate negli studi clinici</b>	<b>Reazioni osservate nella fase post-marketing</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune: Ipertrofia del timo	
Patologie del sistema immunitario		<u>Non note:</u> ipersensibilità sistemica (anafilassi, orticaria generalizzata, angioedema, dispnea), reazioni allergiche locali al sito di iniezione (prurito, orticaria)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Molto comune:</u> ipoglicemia <u>Comune:</u> Crisi convulsiva ipoglicemica, iperglicemia	
Disturbi psichiatrici	<u>Non Comune:</u> Depressione, nervosismo	
Patologie del sistema nervoso	<u>Molto comune:</u> Cefalea <u>Comune:</u> Convulsioni, capogiro, tremore Non Comune: ipertensione intracranica benigna	
Patologie dell'occhio	<u>Comune:</u> Papilledema	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Molto comune:</u> Otite media <u>Comune:</u> Ipoacusia, dolore dell'orecchio, versamento dell'orecchio medio	

Classificazione sistemica organica	Reazioni osservate negli studi clinici	Reazioni osservate nella fase post-marketing
Patologie cardiache	<u>Comune</u> : Soffio cardiaco, tachicardia Non comuni: Cardiomegalia, ipertrofia ventricolare, insufficienza della valvola mitrale, insufficienza della valvola tricuspide	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Comune</u> : Sindrome da apnea notturna, ipertrofia adenoidea, ipertrofia tonsillare, russamento	
Patologie gastrointestinali	<u>Molto Comune</u> : Vomito, dolore addominale superiore Comune: dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> : Ipertrofia cutanea anomalia dell'assetto pilifero	<u>Non note</u> : alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto Comune</u> : Artralgia, dolore alle estremità. <u>Comune</u> : scoliosi, mialgia	
Neoplasie benigne, maligne e aspecifiche (inclusi cisti e polipi)	<u>Comune</u> : Nevo melanocitico	<u>Non note</u> : tumori benigni e maligni
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Comune</u> : Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> : Ipertrofia a livello del sito di iniezione, contusione nel sito di iniezione <u>Comune</u> : dolore al sito di iniezione reazione nel sito di iniezione (ematoma, eritema, indurimento, emorragia, irritazione), <u>Non comuni</u> : eruzione cutanea al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, lipoipertrofia	
Esami diagnostici	<u>Non Comune</u> : aumento di peso	
Procedure mediche e chirurgiche	<u>Comune</u> : applicazione di tubo di ventilazione transtimpanico	

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Tumori

Successivamente all'immissione in commercio, si sono osservate neoplasie, sia benigne che maligne, in bambini e in adolescenti che hanno ricevuto il trattamento con INCRELEX. Questi casi osservati sono caratterizzati da una varietà di differenti malignità e includono anche malignità generalmente non osservate nei bambini. (vedere paragrafo 4.4 e 4.3).

##### Ipersensibilità locale/sistemica

*Studi clinici*: nel corso di studi clinici in altre indicazioni (in totale approssimativamente 300 pazienti) l'8% di pazienti ha riportato una reazione di ipersensibilità locale e/ o sistemica. Tutti i casi erano di lieve o moderata gravità e nessuno era grave.

*Relazioni post-marketing:* ipersensibilità sistemica ha incluso sintomi come anafilassi, orticaria generalizzata, angioedema e dispnea. I sintomi nei casi indicativi di anafilassi includevano orticaria, angioedema e dispnea. Per alcuni pazienti è stata necessaria l'ospedalizzazione. Dopo risomministrazione del farmaco, i sintomi non si sono ripetuti in tutti i pazienti. Sono stati anche riportati casi di reazioni allergiche locali al sito di iniezione. In genere si trattava di prurito e orticaria.

#### *Ipoglicemia*

Dei 115(28%) soggetti che hanno manifestato uno o più episodi di ipoglicemia, 6 soggetti hanno manifestato una crisi convulsiva ipoglicemica in una o più occasioni. Ipoglicemia sintomatica è stata generalmente evitata quando un pasto o uno spuntino è stato consumato poco prima o poco dopo la somministrazione di INCRELEX.

#### *Ipertrofia al sito di iniezione*

Questa reazione si è verificata in 71 (17%) dei soggetti degli studi clinici ed è generalmente associata alla mancanza di una corretta rotazione dei siti di iniezione. Quando i siti di iniezione sono stati appropriatamente alternati, la condizione si è risolta.

#### *Ipertrofia tonsillare*

Questo è stato osservato in 38 (9%) soggetti, in particolare nei primi 2 anni di terapia con crescita tonsillare più ridotta negli anni successivi.

#### *Russamento*

Ciò è avvenuto in generale nel primo anno di trattamento, ed è stato segnalato in 30 soggetti (7%).

#### *Ipertensione intracranica/aumento di pressione intracranica*

Si è presentata in 4 soggetti (0.96 %); In due soggetti INCRELEX è stato interrotto e non ripreso; in due soggetti l'evento non si è ripresentato alla ripresa del trattamento con INCRELEX a dosi ridotte. Tutti e 4 i soggetti si sono ripresi dall'evento senza sequele.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio acuto può portare ad ipoglicemia. Il trattamento del sovradosaggio acuto di mecasermina deve essere finalizzato ad alleviare gli effetti ipoglicemizzanti. Deve essere assunto cibo o glucosio per via orale. Se il sovradosaggio causa perdita di conoscenza, è possibile che sia necessaria la somministrazione di glucosio per via endovenosa o di glucagone per via parenterale per invertire gli effetti ipoglicemici.

Il sovradosaggio per un periodo prolungato può determinare la comparsa di segni e sintomi di acromegalia o gigantismo. Il sovradosaggio può portare a livelli sovrafisiologici di IGF-1 e può aumentare il rischio di tumore benigno e maligno.

In caso di sovradosaggio acuto o cronico, Increlex deve essere immediatamente interrotto. Se Increlex venisse reintrodotto, la dose non dovrà eccedere il dosaggio giornaliero raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari e ipotalamici ed analoghi, somatropina e agonisti della somatropina. Codice ATC: H01AC03.

La mecasermina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I umano (rhIGF-1) prodotto con tecnologia del DNA ricombinante. L'IGF-1 è composto da 70 aminoacidi in una catena singola con tre punti disolfuro intramolecolari e peso molecolare di 7649 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'IGF-1 umano endogeno. La proteina rhIGF-1 è sintetizzata in batteri (*E. coli*), che sono stati modificati tramite l'aggiunta del gene per l'IGF-1 umano.

#### Meccanismo d'azione

Il fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) è il principale mediatore ormonale della crescita staturale. In circostanze normali, l'ormone somatotropo (GH) si lega al suo recettore nel fegato e in altri tessuti, stimolando la sintesi/secrezione di IGF-1. Nei tessuti bersaglio il recettore di Tipo 1 dell'IGF-1, che è omologo del recettore dell'insulina, viene attivato dall'IGF-1, portando alla trasduzione intracellulare del segnale che stimola molteplici processi che portano alla crescita staturale. Le azioni metaboliche dell'IGF-1 sono in parte volte a stimolare l'assorbimento di glucosio, acidi grassi e aminoacidi in modo che il metabolismo possa supportare i tessuti in crescita.

#### Effetti farmacodinamici

Per l'IGF-1 umano endogeno sono state dimostrate le seguenti azioni:

#### Crescita dei tessuti

La crescita dello scheletro avviene nelle cartilagini di accrescimento epifisarie in corrispondenza delle estremità di un osso in crescita. La crescita e il metabolismo delle cellule a livello delle cartilagini epifisarie di accrescimento sono direttamente stimolate dal GH e dall'IGF-1.

Crescita degli organi: il trattamento con rhIGF-1 di ratti che presentavano un deficit di IGF-1 ha determinato la crescita del corpo nel suo complesso e degli organi.

Crescita delle cellule: i recettori dell'IGF-1 sono presenti nella maggior parte delle cellule e dei tessuti. L'IGF-1 possiede attività mitogenica che porta ad un aumento del numero di cellule nel corpo.

#### Metabolismo dei carboidrati

L'IGF-1 sopprime la produzione epatica di glucosio, stimola l'utilizzo periferico del glucosio e può abbassare la glicemia e causare ipoglicemia.

L'IGF-1 ha effetti inibitori sulla secrezione di insulina.

#### Metabolismo osseo/minerale

L'IGF-1 in circolo svolge un ruolo importante nell'acquisizione e mantenimento della massa ossea. L'IGF-1 incrementa la densità ossea.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Con INCRELEX sono stati condotti cinque studi clinici (4 in aperto e 1 in doppio cieco, controllato verso placebo). 92 pazienti pediatrici con IGFD primario severo hanno ricevuto dosi sottocutanee di mecasermina, in genere da 60 a 120 µg/kg somministrate due volte al giorno (BID). I pazienti sono stati arruolati negli studi sulla base di statura particolarmente bassa, crescita lenta, basse concentrazioni sieriche di IGF-1 e normale secrezione di GH. Ottantatre (83) di 92 pazienti erano naïve a INCRELEX alla valutazione basale e 81 hanno completato almeno un anno di trattamento con INCRELEX. Le caratteristiche alla valutazione basale degli 81 pazienti valutati nelle analisi primaria e secondaria relative all'efficacia degli studi combinati erano (media ± DS): età cronologica (in anni):  $6,8 \pm 3,8$ ; fascia d'età (anni): da 1,7 a 17,5; altezza (cm):  $84,1 \pm 15,8$ ; SDS per l'altezza:  $-6,9 \pm 1,8$ ; velocità di crescita staturale (cm/anno):  $2,6 \pm 1,7$ ; SDS per la velocità di crescita staturale:  $-3,4 \pm 1,6$ ; IGF-1 (ng/ml):  $24,5 \pm 27,9$ ; IGF-1 SDS:  $-4,2 \pm 2,0$ ; età ossea (in anni):  $3,8 \pm 2,8$ . Tra questi, 72(89%) presentavano un fenotipo sindrome di Laron-simile; 7 (9%) presentavano delezione genica di GH, 1 (1%) aveva anticorpi

neutralizzanti il GH e 1 (1%) presentava un deficit genetico isolato di GH. Quarantasei (57%) dei soggetti erano maschi; 66 (81%) erano caucasici. Settantaquattro (91%) soggetti erano in età prepuberale al basale.

Nella Tabella 2 sono presentati i risultati per anno di trattamento relativi a velocità di crescita staturale, SDS per la velocità di crescita staturale e SDS per l'altezza fino all'anno di trattamento 8. I dati relativi alla velocità di crescita staturale pre-trattamento erano disponibili per 75 soggetti. Le velocità di crescita staturale ad un determinato anno di trattamento sono state confrontate con test-t per dati appaiati alle velocità di crescita staturale pre-trattamento degli stessi soggetti che hanno completato un anno di trattamento. Le velocità di crescita staturale dall'anno di trattamento 2 all'8 sono risultate statisticamente maggiori rispetto al basale. Per il trattamento dei 21 soggetti naïve con altezza quasi adulta, la media ( $\pm$  SD) della differenza tra l'aumento in altezza osservato ed il valore atteso secondo Laron era approssimativamente 13 cm ( $\pm$ 8) dopo una media di 11 anni di trattamento.

**Tabella 2: Crescita per anno per numero di anni di trattamento con INCRELEX**

	Pre-tr.	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno	6° anno	7° anno	8° anno
<b>Velocità di crescita staturale (cm/anno):</b>									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Media (DS)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Media (DS) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+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)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	$\leq$ 0,0001	$\leq$ 0,0001	0,0042	0,0486
<b>SDS velocità di crescita staturale</b>									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Media (DS)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Media (DS) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+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)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	$\leq$ 0,0001	0,0003
<b>SDS altezza</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Media (DS)	-6,9 (1,8)	-6,1 (1,8)	-5,6 (1,7)	-5,3 (1,7)	-5,1 (1,7)	-5,0 (1,7)	-4,9 (1,6)	-4,9 (1,7)	-5,1 (1,7)
Media (SD) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+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)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-tr. = Pre-trattamento; DS = Deviazione Standard ; SDS = Standard Deviation Score

[1] I valori di P per il confronto con i valori precedenti il trattamento sono stati calcolati usando test-t per dati appaiati.

Per i soggetti con età ossea disponibile per almeno 6 anni dopo l'inizio del trattamento, l'aumento medio dell'età ossea era paragonabile all'aumento medio dell'età cronologica; per questi soggetti, non sembra esserci alcun progresso clinicamente significativo di età ossea in relazione all'età cronologica. L'efficacia è dose dipendente. La dose di 120 µg/kg somministrata sotto cute e due volte al giorno è stata associata ad una maggiore risposta di crescita.

Tra tutti i soggetti inclusi nella valutazione di sicurezza (n = 92), l'83% dei soggetti ha riportato almeno un evento avverso durante il corso degli studi clinici. Non si sono verificati eventi di morte durante gli studi. Nessun soggetto ha interrotto il trattamento durante gli studi a causa di eventi avversi.

L'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente riportato ed una appropriata attenzione deve essere prestata all'alimentazione in relazione al dosaggio.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile ogni anno e questo RCP verrà aggiornato quando necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione sottocutanea di mecasermina nei soggetti con IGFD primario severo non è stata determinata. È stato osservato che la biodisponibilità di mecasermina dopo somministrazione sottocutanea in soggetti sani è di circa il 100%.

### Distribuzione

Nel sangue, l'IGF-1 è legato a sei proteine leganti l'IGF (IGFBP), con l'80% circa legato come complesso con l'IGFBP-3 e ad una sub-unità acido labile. L'IGFBP-3 è ridotto nei soggetti con IGFD primario severo e ciò determina un aumento della clearance di IGF-1 in tali soggetti rispetto ai soggetti sani. Il volume totale di distribuzione dell'IGF-1 (media ± DS) dopo somministrazione sottocutanea di INCRELEX in 12 soggetti con IGFD primario severo è stato stimato essere di 0,257 (± 0,073) l/kg ad una dose di mecasermina di 0,045 mg/kg, e si ritiene che aumenti con l'aumento della dose di mecasermina. Sono disponibili informazioni limitate sulla concentrazione di IGF-1 non legato dopo la somministrazione di INCRELEX.

### Biotrasformazione

È stato dimostrato che sia il fegato sia i reni metabolizzano l'IGF-1.

### Eliminazione

Si è stimato che l'emivita ( $t_{1/2}$ ) terminale media dell'IGF-1 totale dopo singola somministrazione sottocutanea di 0,12 mg/kg in tre pazienti pediatrici con IGFD primario severo è di 5,8 ore. La clearance dell'IGF-1 totale è inversamente proporzionale ai livelli sierici di IGFBP-3 e la clearance sistemica (CL/F) dell'IGF-1 totale è stata stimata essere, in 12 soggetti, pari a 0,04 l/h/kg con 3 mg/l di IGFBP-3.

### Popolazioni speciali

#### Anziani

La farmacocinetica di INCRELEX non è stata studiata nei soggetti di età superiore a 65 anni.

#### Bambini

La farmacocinetica di INCRELEX non è stata studiata nei soggetti di età inferiore a 12 anni.

#### Sesso

Negli adolescenti con più di 12 anni affetti da IGFD primario e negli adulti sani non è stata osservata alcuna apparente differenza tra maschi e femmine nella farmacocinetica di INCRELEX.

### Razza

Non sono disponibili informazioni.

### Compromissione renale

Non sono stati condotti studi su bambini con alterazioni della funzionalità renale.

### Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto delle alterazioni della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di mecasermina.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione in clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

### Tossicità per la riproduzione

Nei ratti e nei conigli la tossicità sull'apparato riproduttivo è stata studiata dopo somministrazione per via endovenosa e non dopo somministrazione sottocutanea (la normale via di somministrazione utilizzata in clinica). Tali studi non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti in relazione alla fertilità e alla gravidanza, ma a causa della differente via di somministrazione la pertinenza di questi risultati non è chiara. Non è stato studiato il passaggio di mecasermina attraverso la placenta.

### Potenziale cancerogeno

La mecasermina è stata somministrata per via sottocutanea ai ratti Sprague Dawley a dosi di 0; 0,25; 1; 4 e 10 mg/kg/giorno per un periodo che arriva fino a 2 anni. È stato osservato un aumento dell'incidenza di iperplasia della midollare surrenale e di feocromocitoma nei ratti maschi a dosi di 1 mg/kg/giorno o superiori ( $\geq$  1 volte la dose prevista per l'esposizione in clinica con la dose massima consigliata nell'uomo [MRHD] calcolata in base all'AUC) e nei ratti femmina a tutti i livelli di dose ( $\geq$  0,3 volte la dose prevista per l'esposizione in clinica con la MRHD calcolata in base all'AUC).

È stato osservato un aumento dell'incidenza di cheratoacantoma cutaneo nei ratti maschi a dosi di 4 e 10 mg/kg/giorno ( $\geq$  4 volte la dose prevista per l'esposizione con la MRHD calcolata in base all'AUC). Un aumento dell'incidenza di carcinoma della ghiandola mammaria nei ratti sia maschi sia femmina è stato osservato negli animali trattati con 10 mg/kg/giorno (7 volte la dose prevista per l'esposizione con la MRHD in base all'AUC). Negli studi di carcinogenesi è stato osservato un aumento della mortalità secondaria ad ipoglicemia indotta da IGF-1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alcol benzilico

Sodio cloruro

Polisorbato 20

Acido acetico glaciale

Sodio acetato

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

#### Dopo l'apertura

La stabilità chimico-fisica nelle condizioni di utilizzo è stata dimostrata per 30 giorni a 2°C – 8°C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale può essere conservato fino a 30 giorni a 2°C – 8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione, dopo la prima apertura del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 5 ml (vetro tipo I) chiuso con tappo privo di lattice (polimero cloro-butile/isoprene) e sigillo (plastica colorata).

Ogni flaconcino contiene 4 ml di soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

INCRELEX viene fornito come soluzione multi-dose sterile.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/402/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 03 Agosto 2007  
Data del rinnovo più recente: 16 Giugno 2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Svizzera

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **Misure aggiuntive per la minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, al lancio, tutti i medici che possono prescrivere INCRELEX siano dotati di un "pacchetto di informazioni per il medico" contenente quanto segue:

- Informazioni sul prodotto
- Informazioni per il medico relative a INCRELEX (scheda informativa, guida per il dosaggio e un calcolatore di dose)
- Informazioni per il paziente

Le informazioni per il medico relative a INCRELEX devono contenere i seguenti principi chiave:

- Documentata diagnosi di deficit primario severo di IGF-1
- Istruire i genitori circa segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia, inclusa l'iniezione di glucagone.
- Informare i genitori riguardo al beneficio di INCRELEX, rispetto all'aumentato rischio di neoplasia benigna e maligna.
- INCRELEX è controindicato in caso di **neoplasia attiva o sospetta, o qualsiasi condizione o storia clinica che incrementi il rischio di neoplasia benigna o maligna** e, se si sviluppa un'evidenza di neoplasia, la terapia deve essere definitivamente interrotta .
- Documentare la valutazione della storia del paziente e i fattori di rischio per la malignità, al fine di assicurare che le controindicazioni siano state escluse.
- I genitori devono essere istruiti al fine di monitorare l'insorgenza di qualsiasi nuova crescita o segni e sintomi potenzialmente correlati a neoplasie benigne o maligne e, in caso di sospetto, riferirlo immediatamente al medico specialista competente.
- Prevenire il sovradosaggio seguendo rigorosamente le indicazioni raccomandate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e gestire qualsiasi effetto di sovradosaggio con l'interruzione del trattamento o una riduzione della dose.
- I pazienti devono essere sottoposti ad esame di orecchie, naso e gola periodicamente e all'insorgere di sintomi clinici per escludere potenziali complicanze o per iniziare il trattamento appropriato.
- Eseguire un esame oftalmoscopico di routine prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento o all'insorgere di sintomi clinici.
- Nei pazienti che hanno una rapida crescita, possono verificarsi slittamento dell'epifisi della testa del femore e progressione della scoliosi. Queste condizioni devono essere monitorate durante il trattamento con INCRELEX.
- Informare i genitori ed i pazienti che sono possibili reazioni allergiche sistemiche e che se si dovessero manifestare, il trattamento deve essere sospeso e occorre ricorrere prontamente all'intervento medico.
- Informazioni relative ai prelievi per un test di immunogenicità.

Le informazioni per il paziente relative a INCRELEX devono contenere i seguenti punti:

- INCRELEX deve essere somministrato poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino perché ha effetti ipoglicemizzanti insulino-simili.
- I segni e i sintomi di ipoglicemia. Istruzioni sul trattamento dell'ipoglicemia. I genitori e gli operatori sanitari devono sempre garantire che il bambino abbia una fonte di zucchero. Istruzioni sulla somministrazione di glucagone qualora si verificasse una grave ipoglicemia.
- INCRELEX non deve essere somministrato se il paziente è impossibilitato a mangiare, per qualsiasi motivo. La dose di INCRELEX non deve essere mai raddoppiata per compensare una o più dosi omesse.
- Evitare di intraprendere attività ad alto rischio (ad esempio, l'intensa attività fisica) entro 2-3 ore dopo l'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con INCRELEX, finché non è stabilita una dose ben tollerata di INCRELEX.
- Non appena vi sia il sospetto di sviluppo di una neoplasia benigna o maligna, i pazienti e i genitori devono riferire immediatamente al medico specialista competente.

- Istruzioni per cambiare e ruotare il sito di iniezione per ciascuna iniezione onde evitare lo sviluppo di lipoipertrofia.
- Istruzioni per segnalare l'insorgenza o il peggioramento di episodi di russamento che possono indicare un aumento della crescita di tonsille e/o adenoidi in seguito all'inizio del trattamento con INCRELEX.
- Segnalare al medico l'insorgenza di grave cefalea e vista offuscata associate a nausea e vomito.
- Segnalare al medico l'insorgenza di claudicatio o dolori all'anca o al ginocchio in modo che possano essere valutate.

Saranno inoltre disponibili una guida per la somministrazione e un calcolatore di dose, utilizzati dal medico e dai pazienti per avere a disposizione le informazioni sulla titolazione individuale delle dosi in modo da ridurre al minimo il rischio di errori di somministrazione del farmaco e l'ipoglicemia

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è definita “in circostanze eccezionali”, pertanto ai sensi dell'articolo 14(8) del Regolamento (EC) No 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
PASS non interventistico: al fine di valutare la sicurezza di mecasermina nel lungo termine, dalla prima fase dell'infanzia sino all'età adulta, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immisione in Commercio deve condurre e inviare i risultati di uno studio non interventistico sulla sicurezza (Registro Globale dei Pazienti Increlex)	Non applicabile, i rapporti annuali dello studio saranno presentati con la rivalutazione annuale

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**  
**CONFEZIONE ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile  
mecasermina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni ml contiene 10 mg di mecasermina.  
Ogni flaconcino contiene 40 mg di mecasermina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: alcol benzilico, sodio cloruro, polisorbato 20, acido acetico glaciale, sodio acetato e acqua per preparazioni iniettabili.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile.  
Un flaconcino multiuso da 4 ml.  
40mg/ 4ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.  
Dopo l'apertura, usare entro 30 giorni.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spagna

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/402/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INCRELEX

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE 2D**

codice a barre bidimensionale con identificativo univoco incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI DALL'UOMO**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLAconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

INCRELEX 10 mg/ml iniezione

mecasermina

SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

40mg/ 4 ml

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile Mecasermina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto solo per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro segni di malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è INCRELEX e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare INCRELEX
3. Come usare INCRELEX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INCRELEX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è INCRELEX e a che cosa serve

- INCRELEX è un liquido che contiene mecasermina che è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) prodotto artificialmente, che è simile all'IGF-1 prodotto normalmente dal corpo umano.
- E' usato per trattare i bambini e gli adolescenti dai 2 ai 18 anni che hanno una statura molto bassa per la loro età poiché il loro corpo non produce abbastanza IGF-1. Questa condizione è denominata deficit primario di IGF-1.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare INCRELEX:

##### Non prenda INCRELEX:

- Se ha un qualsiasi tumore o crescita, sia cancerosa che non cancerosa
- Se ha avuto un cancro in passato
- Se ha una qualsiasi condizione che possa aumentare il rischio di cancro
- se è allergico alla mecasermina o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- in neonati prematuri o neonati poiché il medicinale contiene alcol benzilico.

##### Avvertenze e precauzioni

In bambini e adolescenti trattati con INCRELEX, vi è un rischio aumentato di tumori e crescita (sia cancerosa che non cancerosa). Riferisca immediatamente al suo medico specialista competente se una qualsiasi nuova crescita, lesione cutanea o un qualsiasi sintomo inatteso si dovessero manifestare durante o dopo il trattamento, poiché la mecasermina può svolgere un ruolo importante nello sviluppo del cancro.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare INCRELEX:

- se ha la colonna vertebrale curva (scoliosi): deve sottoporsi a monitoraggio per valutare la progressione della scoliosi.
- se si sviluppa zoppicamento o dolore all'anca o al ginocchio
- se ha tonsille ingrossate (ipertrofia tonsillare): in questo caso deve sottoporsi periodicamente alle opportune valutazioni.
- se presenta sintomi di aumentata pressione intracranica (ipertensione intracranica), come ad esempio alterazioni nella visione, mal di testa, nausea e/o vomito, chieda consiglio al medico.
- chieda consiglio al medico se ha una reazione localizzata al sito di iniezione oppure una reazione allergica generalizzata a INCRELEX. Contatti il medico quanto prima se ha un'eruzione cutanea localizzata. Ricorra immediatamente all'aiuto di un medico se ha una reazione allergica generalizzata (urticaria, problemi di respirazione, malore o collasso e in caso di malessere generalizzato).
- se ha smesso di crescere (le cartilagini di accrescimento epifisarie sono chiuse). In questo caso INCRELEX non può favorire la crescita e non deve essere utilizzato.

### **Bambini sotto i 2 anni di età**

L'uso di questo medicinale non è stato studiato nei bambini di età inferiore a 2 anni e quindi non deve essere usato in questi soggetti.

### **Altri medicinali e INCRELEX:**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe prendere qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico se sta assumendo insulina o altri medicinali antidiabetici. Un aggiustamento delle dosi può essere necessario per tutti questi medicinali.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico, prima di prendere questo medicinale.

Per tutte le donne in età fertile prima del trattamento con mecasermina sono raccomandati test di gravidanza con esito negativo. Si raccomanda inoltre, che tutte le donne in età fertile, utilizzino una contraccuzione adeguata.

La terapia con mecasermina deve essere interrotta in caso di gravidanza.

Mecasermina non deve essere somministrato ad una madre che allatta.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Mecasermina puo' causare ipoglicemia (effetto indesiderato molto comune, vedere paragrafo 4) che può compromettere la capacità di guidare e usare macchinari perché le capacità di concentrazione e di reazione possono essere ridotte.

Deve evitare di fare attività ad alto rischio (ad esempio, guidare e altro) nelle 2-3 ore successive all'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con INCRELEX, finché non viene trovata una dose di INCRELEX che non determini l'insorgere di effetti indesiderati che possano rendere rischiose queste attività.

## **INCRELEX contiene alcol benzilico e sodio**

INCRELEX contiene alcol benzilico come conservante, che può causare reazioni tossiche e reazioni allergiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come usare INCRELEX**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale è compresa tra 0,04 e 0,12 mg/kg di peso del paziente somministrata due volte al giorno. Consultare le "Istruzioni per l'uso" alla fine di questo foglio illustrativo.

Inietti INCRELEX sotto la cute poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino perché può avere effetti insulino-simili ipoglicemici e quindi può ridurre i livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia vedere nel paragrafo 4). Non somministri la dose di INCRELEX se non può mangiare per qualsiasi motivo. Se viene saltata una dose non compensare la dimenticanza usando due dosi la volta successiva. La dose successiva deve essere presa come al solito, con un pasto o uno spuntino.

Inietti INCRELEX sotto la cute del braccio, della coscia, dell'area dello stomaco (addome) o delle natiche. Cambi il sito di iniezione ad ogni iniezione. Non lo inietti mai in vena o in un muscolo.

Usi INCRELEX solo se è limpido ed incolore.

Il trattamento con mecasermina è una terapia a lungo termine. Per maggiori informazioni, rivolgersi al medico.

### **Se prende più INCRELEX di quanto deve**

Mecasermina, come l'insulina, può ridurre il livello di zucchero nel sangue (vedere ipoglicemia nel paragrafo 4).

Se viene iniettato più INCRELEX di quanto consigliato, lo comunichi al medico immediatamente.

Il sovradosaggio acuto può portare a ipoglicemia (bassa quantità di zucchero nel sangue). Il trattamento del sovradosaggio acuto di mecasermina deve essere finalizzato ad invertire l'ipoglicemia. Devono essere assunti liquidi o alimenti contenenti zucchero. Se il paziente non è cosciente o sufficientemente vigile per bere liquidi contenenti zucchero, può essere necessaria un'iniezione intramuscolo di glucagone per invertire i bassi livelli di zucchero nel sangue. Il medico o l'infermiere le indicherà come effettuare l'iniezione di glucagone.

A lungo termine, il sovradosaggio può determinare l'ingrossamento di alcune parti del corpo (ad esempio, mani, piedi, parti del viso) o la crescita eccessiva di tutto il corpo. Se sospetta un sovradosaggio a lungo termine, contatti il medico immediatamente.

### **Se dimentica di prendere INCRELEX**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se una dose viene saltata, la dose successiva non deve essere maggiore per compensare. La dose successiva deve essere assunta come al solito, con un pasto o uno spuntino.

## **Se interrompe il trattamento con INCRELEX**

Interrompere o terminare anticipatamente il trattamento con mecasermina può compromettere l'efficacia della terapia sulla crescita. Chieda consiglio al medico prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico o al farmacista. Questo comprende qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato nel foglio illustrativo.

Gli effetti indesiderati più frequenti con mecasermina sono: bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia), vomito, reazioni al sito di iniezione, mal di testa e infezioni dell'orecchio medio. Sono state riportate anche gravi reazioni allergiche con INCRELEX. Se si manifesta uno di questi eventi, si prega di seguire il consiglio fornito per ogni evento nelle sezioni seguenti.

#### **Frequenza non nota (la frequenza non puo' essere valutata in base ai dati disponibili)**

##### **Tumori cancerosi e non-cancerosi**

In pazienti trattati con INCRELEX, è stato evidenziato un aumento del rischio di tumori cancerosi e non-cancerosi. Il rischio di tali tumori può essere maggiore se INCRELEX è usato per indicazioni diverse da quelle indicate nel paragrafo 1 o usato a dosi superiori a quelle raccomandate al paragrafo 3.

##### **Gravi reazioni allergiche (anafilassi)**

Sono stati segnalati orticaria generalizzata, difficoltà nella respirazione, vertigini, gonfiore del viso e/o della gola in seguito all'uso di mecasermina. Interrompere l'utilizzo di INCRELEX immediatamente e consultare urgentemente un medico se si sviluppa una grave reazione allergica.

Sono state segnalate anche reazioni allergiche locali al sito di iniezione (prurito, orticaria).

##### **La perdita dei capelli (alopecia)**

Anche la perdita dei capelli è stata riportata dopo l'uso di mecasermina

#### **Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)**

##### **Bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia)**

Mecasermina può abbassare i livelli di zucchero nel sangue. Segni di ridotti livelli di zucchero nel sangue sono: capogiri, stanchezza, agitazione, fame, irritabilità, difficoltà di concentrazione, sudorazione, nausea e battito cardiaco veloce o irregolare.

L'ipoglicemia grave può causare incoscienza, convulsioni/ crisi epilettiche o morte. Interrompere la somministrazione di INCRELEX immediatamente e consultare urgentemente un medico se si sviluppano convulsioni/ crisi epilettiche o perdita di conoscenza.

Se assume INCRELEX, deve evitare attività ad alto rischio (come ad esempio un'intensa attività fisica) entro 2 o 3 ore dopo l'iniezione di INCRELEX, specialmente all'inizio del trattamento con INCRELEX.

Prima di iniziare il trattamento con INCRELEX il medico o l'infermiere le spiegherà come trattare l'ipoglicemia. Lei dovrebbe sempre avere una fonte di zucchero come succo d'arancia, gel di zucchero, caramelle, o latte disponibile in caso di insorgenza di sintomi di ipoglicemia. Per ipoglicemia grave, se non è responsivo, e non può bere liquidi contenenti zucchero, deve effettuare un'iniezione di glucagone. Il medico o l'infermiere le spiegherà come effettuare l'iniezione. Il glucagone aumenta la glicemia quando viene iniettato. È importante che segua una dieta ben bilanciata che comprenda proteine e grassi come ad esempio carne e formaggio, oltre allo zucchero contenuto negli alimenti.

La glicemia (glucosio) deve essere monitorata con il sangue capillare pungendo il polpastrello prima di ogni pasto all'inizio del trattamento e fino a quando non viene stabilita una dose ben tollerata. Se si verificano sintomi frequenti di ipoglicemia o ipoglicemia grave, il monitoraggio del glucosio nel sangue deve continuare indipendentemente dall'aver mangiato o meno e, se possibile, in caso di episodi di ipoglicemia.

#### Iperetrofia nel sito di iniezione (gonfiore tissutale a livello del sito di iniezione) ed ecchimosi

Questa può essere evitata alternando il sito di iniezione in occasione di ogni somministrazione (rotazione del sito di iniezione).

#### Apparato digerente

Si sono verificati vomito e dolore nella parte alta dell'addome in pazienti in trattamento con mecasermina.

#### Infекции

Infекции dell'orecchio medio sono state osservate in bambini in trattamento con mecasermina.

#### Sistema muscoloscheletrico

Si sono verificati dolore alle giunture e dolore agli arti durante il trattamento con mecasermina.

#### Sistema nervoso

Si è verificato mal di testa durante il trattamento con mecasermina.

#### **Comuni (possono interessare fino ad 1 su 10 persone)**

##### Convulsioni

Convulsioni (crisi epilettiche) sono state osservate durante il trattamento con mecasermina.

Sono stati riportati anche vertigini e tremore durante il trattamento con mecasermina.

##### Alterazioni cardiache

Sono stati riportati battito cardiaco veloce e rumori cardiaci anomali durante il trattamento con mecasermina.

##### Aumento di zucchero nel sangue (iperglycemia)

L'aumento di zucchero nel sangue è stato osservato durante il trattamento con mecasermina.

##### Iperetrofia tonsillare/ adenoidi

Mecasermina può far ingrandire le tonsille. Alcuni segni di ipertrofia tonsillare comprendono: russamento, difficoltà nel respirare o deglutire, sindrome dell'apnea da sonno (una condizione in cui il respiro viene brevemente interrotto durante il sonno) o liquido nell'orecchio medio e infekции dell'orecchio. Le apnee durante il sonno possono causare un'eccessiva sonnolenza diurna. Contattare il medico qualora questi sintomi dovessero infastidirla. Il medico deve esaminare regolarmente le tonsille/ adenoidi.

##### Ingrossamento del timo

Un ingrossamento del timo (un organo specializzato del sistema immunitario) è stato osservato durante il trattamento con mecasermina.

##### Papilledema

Un rigonfiamento nella parte posteriore dell'occhio (a causa di un aumento della pressione all'interno del cervello) può essere osservato dal medico o dall'ottico durante il trattamento con mecasermina.

##### Ipoacusia (perdita dell'udito)

Ipoacusia (perdita dell'udito), dolore alle orecchie e liquido nell'orecchio medio sono stati osservati durante il trattamento con mecasermina. Informi il medico se si sviluppano problemi di udito.

##### Peggioramento della scoliosi (causata dalla crescita veloce)

Se è affetto da scoliosi, occorrono controlli frequenti per monitorare la progressione e l'incremento della curvatura della colonna vertebrale. Con il trattamento con mecasermina, sono stati inoltre osservati dolore muscolari.

#### Apparato riproduttivo

E' stato osservato ingrossamento del seno con il trattamento con mecasermina.

#### Apparato digerente

Si è verificato dolore alla pancia durante il trattamento con mecasermina.

#### Variazioni della cute e degli annessi

Ispessimento della pelle, nevo e anomalie dell'assetto pilifero sono stati osservati durante il trattamento con mecasermina.

#### Reazioni a livello del sito di iniezione

Durante il trattamento con mecasermina sono state riportate reazioni quali dolore, irritazione, sanguinamento, ecchimosi, arrossamento e indurimento. Le reazioni a livello del sito di iniezione possono essere evitate variando il sito di iniezione ad ogni somministrazione (rotazione del sito di iniezione).

#### **Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)**

##### Aumento della pressione nel cervello (ipertensione intracranica)

INCRELEX può a volte causare un temporaneo aumento della pressione all'interno del cervello. I sintomi di ipertensione intracranica possono includere cambiamenti visivi, mal di testa, nausea e / o vomito. Informi immediatamente il medico se si presenta uno qualsiasi di questi sintomi. Il medico può verificare se l'ipertensione intracranica è presente. Se è presente, il medico può decidere di ridurre temporaneamente o interrompere la terapia con mecasermina. La terapia con mecasermina può essere riavviata dopo che l'episodio si è concluso.

#### Anomalie cardiache

In alcuni pazienti trattati con mecasermina, un esame ecografico del cuore (ecocardiogramma) ha mostrato un aumento della dimensione del muscolo cardiaco e anomalie del funzionamento della valvola cardiaca. Il medico può eseguire un ecocardiogramma prima, durante e dopo il trattamento con mecasermina.

#### Reazioni a livello del sito di iniezione

Durante il trattamento con mecasermina sono stati riportati eruzioni cutanee, rigonfiamento e accumuli di grasso. Le reazioni a livello del sito di iniezione possono essere evitate variando il sito di iniezione ad ogni somministrazione (rotazione del sito di iniezione).

#### Aumento di peso

E' stato osservato aumento di peso durante il trattamento con mecasermina.

Altri effetti indesiderati non comuni osservati con il trattamento con mecasermina includono depressione, nervosismo.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di raccolta elencato nell'Appendice V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

## **5. Come conservare INCRELEX**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare il flaoncino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Dopo il primo utilizzo, il flaoncino può essere conservato fino a 30 giorni a 2°C – 8°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene INCRELEX**

- Il principio attivo è la mecasermina. Un ml contiene 10 mg di mecasermina. Ogni flaoncino contiene 40 mg di mecasermina.
- Gli eccipienti sono: alcol benzilico, sodio cloruro, polisorbato 20, acido acetico glaciale, sodio acetato e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "INCRELEX contiene alcol benzilico e sodio").

### **Descrizione dell'aspetto di INCRELEX e contenuto della confezione**

INCRELEX è una soluzione iniettabile da incolore a leggermente giallo e da limpido a leggermente opalescente fornita in un flaoncino di vetro chiuso con tappo ed un sigillo. Il flaoncino contiene 4 ml di soluzione.

Confezione da un flaoncino.

### **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e produttore**

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spagna

### **Produttore:**

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

4879 AC Etten-Leur

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su Increlex, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

**Česká republika**

**Italia**  
Esteve Pharmaceuticals SRL  
Tel: +39 345 9214959

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

**Lietuva**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta a**

L'autorizzazione di questo medicinale è stata rilasciata in "circostanze eccezionali".  
Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.  
L'Agenzia Europea dei Medicinali) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti di informazione:**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.emea.europa.eu/>

Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio illustrativo è disponibile in tutte le lingue dell'EU/EEA sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

<-----

## ISTRUZIONI PER L'USO

INCRELEX deve essere somministrato con siringhe e aghi per iniezione sterili monouso che possono essere forniti dal medico o farmacista o infermiere. Il volume delle siringhe deve essere abbastanza piccolo da permettere il prelievo della dose dal flaconcino con adeguata accuratezza.

### Preparazione della dose:

1. Lavarsi le mani prima di preparare INCRELEX per l'iniezione.
2. Usare un ago ed una siringa monouso nuovi ogni volta che si somministra una dose. Usare siringhe ed aghi solo una volta. Eliminarli in modo appropriato in un apposito contenitore per oggetti taglienti (ad esempio un contenitore di rischio biologico), contenitore di plastica rigida (ad esempio una bottiglia di detersivo), o in metallo (ad esempio un contenitore vuoto per il caffè). **Non** condividere mai aghi e siringhe.
3. Controllare il liquido per assicurarsi che sia limpido ed incolore. Non usare il medicinale dopo la data di scadenza (che è riportata sull'etichetta e si riferisce all'ultimo giorno del mese) oppure se il liquido è torbido o se si notano particelle. Se il flaconcino è stato congelato, eliminarlo in modo appropriato. Chieda al farmacista come buttare il medicinale che non verrà più utilizzato.
4. Se si usa un flaconcino nuovo, rimuovere il cappuccio protettivo. Non rimuovere il tappo di gomma.
5. Pulire il tappo di gomma del flaconcino con un tampone imbevuto di alcol per evitare la contaminazione del flaconcino da parte di germi che possono essere introdotti attraverso ripetuti inserimenti dell'ago (osservare la Figura 1).

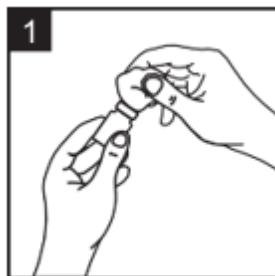


Figura 1: pulire la sommità con alcol

6. Prima di inserire l'ago nel flaconcino, tirare indietro lo stantuffo per aspirare nella siringa una quantità di aria pari alla dose prescritta. Inserire l'ago attraverso il tappo di gomma alla sommità del flaconcino e spingere lo stantuffo per iniettare l'aria nel flaconcino (osservare la Figura 2).

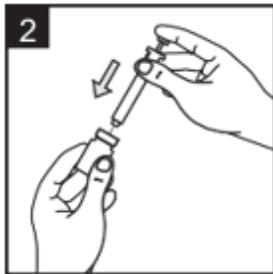


Figura 2: iniettare aria nel flaconcino

7. Lasciare la siringa nel flaconcino e capovolgerli. Tenere saldamente la siringa ed il flaconcino (osservare la Figura 3).

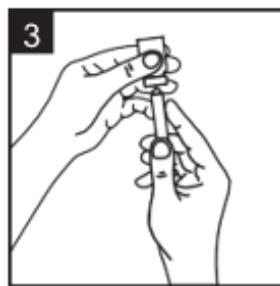


Figura 3: preparare l'aspirazione

8. Assicurarsi che la punta dell'ago sia nel liquido (osservare la Figura 4). Tirare lo stantuffo per aspirare la dose corretta nella siringa (osservare la Figura 5).

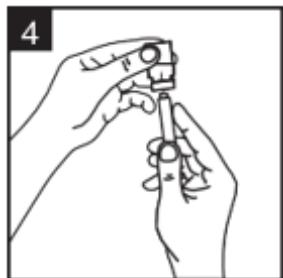


Figura 4: punta  
nel liquido

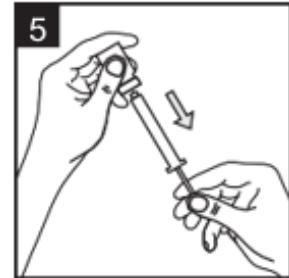


Figura 5: aspirare  
la dose corretta

9. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino, controllare la siringa per assicurarsi che non siano presenti bolle d'aria. Se sono presenti bolle nella siringa, tenere il flaconcino e la siringa con l'ago diritto verso l'alto e picchiettare il lato della siringa finché le bolle non raggiungono la superficie. Spingere le bolle fuori con lo stantuffo ed aspirare il liquido nella siringa finché non si ha la dose corretta (osservare la Figura 6).

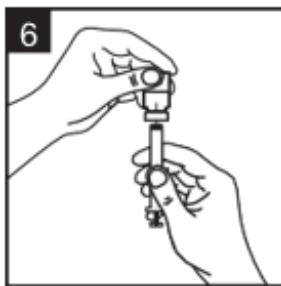


Figura 6: rimuovere le bolle d'aria  
e riempire di nuovo la siringa

10. Rimuovere l'ago dal flaconcino e rimettere il cappuccio protettivo. Evitare che l'ago tocchi qualcosa. A questo punto si è pronti per l'iniezione (osservare la Figura 7).

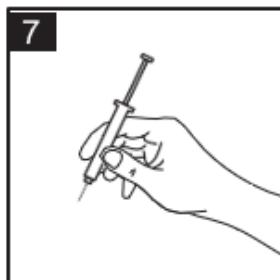


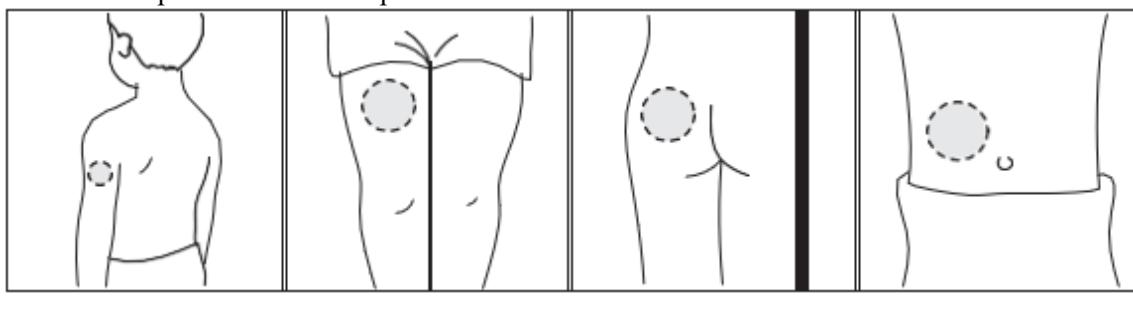
Figura 7: pronto per l'iniezione

### **Iniezione della dose:**

Iniettare INCRELEX come prescritto dal medico.

Non somministrare la dose se lei non è in grado di mangiare poco prima o poco dopo l'iniezione.

1. Scegliere l'area di iniezione – braccio, coscia, natica o addome (osservare sotto). Il sito di iniezione va cambiato ad ogni iniezione (rotazione del sito di iniezione), per evitare la formazione di un accumulo di tessuto adiposo sotto la pelle (ipertrofia adiposa) causato da iniezioni ripetute nello stesso punto.



Braccio

Coscia

Natica

Addome

2. Usare alcol o acqua e sapone per pulire la cute dove si inietterà il medicinale. Il sito di iniezione deve essere asciutto prima dell'iniezione.
3. Pizzicare leggermente la cute. Inserire l'ago nel modo indicato dal medico. Rilasciare la pelle (osservare la Figura A).

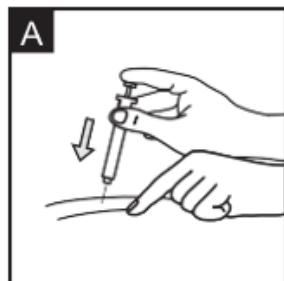


Figura A: pizzicare leggermente la cute ed iniettare come indicato dal medico

4. Spingere lentamente a fondo lo stantuffo della siringa, assicurandosi di aver iniettato tutto il liquido. Estrarre l'ago e con una garza o un batuffolo di cotone premere delicatamente sul punto in cui è stato iniettato il medicinale per alcuni secondi. **Non sfregare l'area** (osservare la Figura B).

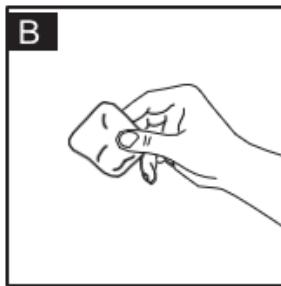


Figura B: premere (non sfregare) con garza o batuffolo di cotone

5. Attenersi alle istruzioni del medico per l'eliminazione dell'ago e della siringa. Non rimettere il cappuccio alla siringa. La siringa e l'ago usati devono essere posti in contenitori appositi (come ad esempio un contenitore per rifiuti a rischio biologico), contenitore di plastica rigida (come un flacone di detergente) o un contenitore di metallo (come un contenitore vuoto di caffè). Tali contenitori devono essere sigillati e smaltiti in modo appropriato nella modalità descritta dal medico.