

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs satur 10 mg mekasermīna* (mecasermin).

Katrs 4 ml flakons satur 40 mg mekasermīna*.

*Mekasermīns ir cilvēka insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1), kas iegūts pēc rekombinantās DNS tehnoloģijas no *Escherichia coli* šūnām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viens mililitrs satur 9 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains vai gaiši dzeltens un dzidrs vai nedaudz opalescējošs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ilgstošai augšanas traucējumu ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar apstiprinātu smagu, primāru insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 deficītu (primāru IGFD).

Smaga primāra IGFD rādītāji ir šādi:

- auguma standarta novirzes vērtība $\leq -3,0$ un
- IGF-1 bazālais līmenis zem 2,5. vecuma un dzimuma procentīles, un
- augšanas hormona (GH) pietiekams daudzums.
- sekundāru IGF-1 deficīta formu, tādu kā nepietiekams uzturs, hipopituitārisms, hipotireoīdisms vai ilgstoša ārstēšana ar farmakoloģiskām nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu devām, izslēgšana.

Smags primārs IGFD ietver pacientus ar GH receptora (GHR), pēc-GHR signālceļu mutācijām un IGF-1 gēna defektu; viņiem nav GH deficīts un tāpēc nav gaidāma adekvāta atbilde eksogēnā GH terapijai. Dažos gadījumos, ja to uzskata par nepieciešamu, lai apstiprinātu diagnozi, ārsts var veikt IGF-1 ģenēzes testu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar mekasermīnu jāveic ārstam ar pieredzi pacientu ar augšanas slimībām diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Deva katram pacientam jāpielāgo individuāli. Ieteiktā mekasermīna sākuma deva ir 0,04 mg/kg ķermeņa masas divas reizes dienā subkutāni. Ja vismaz vienas nedēļas laikā neparādās ievērojami blakusefekti, tad devu var pakāpeniski palielināt par 0,04 mg/kg līdz maksimālai devai 0,12 mg/kg divas reizes dienā. Nedrīkst lietot devas, kas ir lielākas par 0,12 mg/kg divas reizes dienā, jo tas var palielināt neoplāziju risku (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ja pacients nepanes ieteicamo devu, jānozīmē ārstēšana ar mazāku devu. Ārstēšanas rezultātu nosaka, pamatojoties uz auguma augšanas ātrumu. Mazākā deva, kas izraisīja augšanas palielināšanos indivīdiem, ir 0,04 mg/kg divas reizes dienā.

Pediātriskā populācija

Mekasermīna drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Tādēļ šīs zāles nav ieteicamas bērniem vecumā līdz 2 gadiem.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti dati par mekasermīna farmakokinētiku bērniem ar aknu darbības traucējumiem smaga primāra IGFD pacientu īpašajā populācijā. Ieteicams, ka deva jānosaka individuāli katram pacientam, kā aprakstīts sadaļā par devām.

Nieru darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti dati par mekasermīna farmakokinētiku bērniem ar nieru darbības traucējumiem smaga primāra IGFD pacientu īpašajā populācijā. Ieteicams, ka deva jānosaka individuāli katram pacientam, kā aprakstīts sadaļā par devām.

Lietošanas veids

INCRELEX jāievada subkutāni īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām. Ja, lietojot ieteiktās devas, rodas hipoglikēmija, neskatoties uz adekvātām ēšanas reizēm, deva jāsamazina. Ja pacients kāda iemesla dēļ nevar uzņemt ēdienu, šo zāļu lietošana jāatceļ.

Ārstēšanas sākumā un līdz tiek sasniegta labi panesama deva, ieteicama glikozes līmeņa kontrole pirms ēšanas. Ja rodas bieži hipoglikēmijas vai smagas hipoglikēmijas simptomi, glikozes līmeņa kontrole asinīs jāturpina neatkarīgi no ēdienreizes un, ja iespējams, hipoglikēmijas simptomu gadījumā.

Mekasermīna devu nekad nedrīkst palielināt, lai aizstātu vienu vai vairākas izlaistās devas.

Katru reizi, veicot injekciju, jāmaina injekcijas vieta, lai novērstu lipohipertrofiju.

INCRELEX nedrīkst lietot intravenozi.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šķīdumam jābūt dzidram tūlīt pēc izņemšanas no ledusskapja. Ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, to nedrīkst injicēt.

INCRELEX jāievada, lietojot sterilas vienreizējas lietošanas šļirces un injekcijas adatas. Šļircēm jābūt ar pietiekoši mazu tilpumu, lai paredzēto devu no flakona var paņemt pietiekami precīzi.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

INCRELEX ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem ar aktīvu neoplāziju vai aizdomām par to, vai jebkādu stāvokli vai medicīnisko anamnēzi, kas palielina labdabīgas vai ļaundabīgas neoplāzijas risku. Rodoties neoplāzijai, terapija jāpārtrauc.

Tā kā INCRELEX satur benzilspirtu, to nedrīkst dot priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušiem bērniem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Labdabīgas un ļaundabīgas neoplazmas

Ar INCRELEX ārstētiem bērniem un pusaudžiem ir palielināts labdabīgas un ļaundabīgas neoplāzijas risks, jo IGF-1 ir loma labdabīgu un ļaundabīgu audzēju ierosināšanā un progresēšanā.

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par labdabīgām un ļaundabīgām neoplazmām bērniem un pusaudžiem, kuri ir ārstēti ar INCRELEX. Šie gadījumi atklāja dažādus ļaundabīgus audzējus, un to skaitā bija reti sastopami ļaundabīgi audzēji, kurus parasti neredz bērniem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielināts neoplāzijas risks var būt lielāks pacientiem, kuri saņem INCRELEX nepamatotai ārstēšanai vai lielākās nekā ieteicamās devās. Pašreizējās zināšanas par IGF-1 bioloģiju liecina, ka IGF-1 ir saistīts ar ļaundabīgu veidojumu attīstību visos orgānos un audos. Šī iemesla dēļ ārstiem jābūt modriem, lai savlaicīgi konstatētu iespējamu ļaundabīgu audzēju simptomus. Ja attīstās labdabīga vai ļaundabīga neoplāzija, ārstēšana ar INCRELEX nekavējoties jāpārtrauc un jāgriežas pie atbilstoša speciālista. Mekasermīna lietošana nevar aizstāt GH terapiju.

Mekasermīnu nedrīkst lietot augšanas veicināšanai pacientiem ar slēgtām epifīzēm.

Mekasermīns jāievada īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām, jo tam piemīt insulīnam līdzīgs hipoglikēmisks efekts. Īpaša uzmanība jāpievērš maziem bērniem, bērniem ar hipoglikēmiju anamnēzē un bērniem ar neatbilstošu ēdiena uzņemšanu. Pacientiem jāizvairās no iesaistīšanās augsta riska aktivitātēs 2-3 stundas pēc zāļu saņemšanas, īpaši mekasermīna terapijas sākumā, kamēr tiek noteikta INCRELEX labi panesamā deva. Ja pacients ar smagu hipoglikēmiju ir bezsamaņā vai, ja pacients nav spējīgs norīt patstāvīgi ēdienu, tad ir nepieciešama glikagona injicēšana. Pacientiem ar smagu hipoglikēmiju anamnēzē ir jānodrošina glikagona ievadīšana. Sākotnēji ordinējot šīs zāles, ārstam jāiepazīstina vecāki ar hipoglikēmijas pazīmēm, simptomiem un ārstēšanu, tostarp glikagona injekcijām.

Diabēta pacientiem, lietojot šīs zāles, varētu būt nepieciešams samazināt insulīna un/vai citu hipoglikēmisko zāļu devas.

Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas ar mekasermīnu tiek rekomendēts veikt ehokardiogrāfiju.

Ehokardiogrāfija tiek rekomendēta arī terapijas beigās. Pacientus, kuriem ir konstatēta patoloģiska atrade ehokardiogrāfijas laikā, kā arī pacientiem ar kardiovaskulāriem simptomiem, ir jānovēro regulāri, veicot ehokardiogrāfiju.

Ir ziņots par limfoido (piemēram, mandeļu) audu hipertrofiju un ar to saistītām komplikācijām, tādām kā krākšana, miega apnoja un hroniska iekšējās auss efūzija, lietojot šīs zāles. Pacienti periodiski ir jāizmeklē, lai, rodoties klīniskiem simptomiem, izslēgtu šādas potenciālas komplikācijas vai arī uzsāktu atbilstošu ārstēšanu.

Intrakraniāla hipertensija (IH) ar redzes nerva diska tūsku, redzes izmaiņas, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana ir novērotas pacientiem, kas ārstēti ar mekasermīnu, kā arī ziņots GH terapeitiskas lietošanas gadījumā. Ar IH saistītās pazīmes un simptomi izzūd pēc lietošanas pārtraukšanas. Tiek rekomendēta fundoskopija, uzsākot mekasermīna terapiju, periodiski terapijas laikā un rodoties klīniskiem simptomiem.

Strauji augošiem pacientiem var novērot lielā gūžas kaula epifīzes noslīdēšanu (ar avaskulāras nekrozes iespējamību) un skoliozes progresēšanu. Šie stāvokļi un citi simptomi un pazīmes, kas visumā zināmi saistībā ar GH terapiju, ir jānovēro mekasermīna terapijas laikā. Jāizmeklē katrs pacients, kas sāk klibot vai sūdzas par sāpēm gūžā vai ceļī.

Pēcreģistrācijas uzraudzības pieredzes laikā tika ziņots par paaugstinātu jutību, nātreni, niezi un eritēmu pacientiem, kas tiek ārstēti ar INCRELEX. Tās ir tikušas novērotas kā sistēmiskas un/vai lokālas injekcijas vietā. Ir ziņots par nelielu skaitu anafilakses gadījumu, kad bija nepieciešama hospitalizācija. Vecāki un pacienti jāinformē par tādu reakciju iespējamību un, ja rodas sistēmiskas alerģiskas reakcijas, ārstēšanās jāpārtrauc un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Terapija jāapsver no jauna, ja pēc gada pacientiem vairs nerodas atbildes reakcijas.

Pacientiem, kuriem ir novērotas alerģiskas reakcijas, asinsspiediena paaugstināšanās vai nenovēro atbildes reakciju bez noteikta iemesla pēc IGF-1 injicēšanas, varētu būt antiviēlu veidošanās pret IGF-1. Tas var būt saistīts ar anti-IGF-1 IgE veidošanos, attiecīgi saglabājot vai neitralizējot antiviēlas. Šādos gadījumos ir jāapsver antiviēlu noteikšana.

Palīgvielas

INCRELEX kā konservantu satur 9 mg/ml benzilspirta.

Benzilspirts var radīt toksiskas un anafilaktiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Varētu būt nepieciešams samazināt insulīna un/vai citu hipoglikēmisko zāļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Visām sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas uzsākšana ar mekasermīnu ieteicama pēc negatīva grūtniecības testa saņemšanas. Ārstēšanas laikā visām sievietēm reproduktīvā vecumā tiek arī rekomendēts lietot atbilstošu kontracepciju.

Grūtniecība

Nav vai pieejami ierobežoti dati par mekasermīna lietošanu grūtniecēm.

Attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem ir nepilnīgi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav datu par potenciālu risku cilvēkam.

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti INCRELEX lietošanas laikā nav ieteicama bērna barošana ar krūti, jo nav pietiekamas informācijas par mekasermīna izdalīšanos mātes pienā.

Fertilitāte

Mekasermīns tika pārbaudīts teratogēnēzes pētījumā ar žurkām, kur neuzrādījās ietekme uz augli, lietojot to devā līdz 16 mg/kg (20 reizes lielāka kā ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD] uz

ķermeņa virsmas laukumu) un teratoģenēzes pētījumā ar trušiem, kur neuzrādījās ietekme uz augli, lietojot to devā līdz 0,5 mg/kg (2 reizes lielāka kā ieteiktā MRHD uz ķermeņa virsmas laukumu). Mekasermīns neietekmē žurku fertilitāti, lietojot intravenozi 0,25, 1 un 4 mg lielas dienas devas (līdz 4 reizes lielāka kā klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumu, ieteiktā MRHD).

Mekasermīna iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu nav pētīta. Tādēļ nav pieejama pietiekama medicīniskā informācija, lai noteiktu, vai pastāv būtisks risks auglim. Nav veikti mekasermīna pētījumi ar krūti barojošām mātēm. INCRELEX nedrīkst lietot grūtniecēm vai ar krūti barojošām mātēm. Negatīvs grūtniecības tests un atbilstoša kontracepcija ir nepieciešama visām pirms menopauzes sievietēm, kuras saņem INCRELEX.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Hipoglikēmijas epizodes gadījumā INCRELEX var stipri ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Hipoglikēmija ir ļoti izplatīta blakusparādība.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dati par blakusparādībām tika iegūti no klīniskā pētījuma 413 pacientiem, kuriem diagnosticēts IGFD, tostarp no 92 pacientiem ar smagu primāru IGFD. Dati tika vākti arī no pēcreģistrācijas laika.

Visbiežāk ziņotā blakusparādība no klīniskajiem pētījumiem bija galvassāpes (44%), hipoglikēmija (28%), vemšana (26%), injekcijas vietas hipertrofija (17%) un vidusauss iekaisums (17%).

Intrakraniāla hipertensija/paaugstināts intrakraniālais spiediens radās 4 (0,96%) klīnisko pētījumu pacientu un 7-9 gadus veciem pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti.

Klīnisko pētījumu laikā, saistībā ar citām indikācijām, apkopojot apmēram 300 pacientu, ziņojumi par lokālām un/vai sistēmiskām paaugstinātām jutības reakcijām tika saņemti 8% pacientu. Bija arī ziņojumi par sistēmisku paaugstinātu jutību no pēcreģistrācijas lietošanas, no kuriem daži norādīja uz anafilaksi. Tika saņemti arī pēcreģistrācijas ziņojumi par lokālo alerģisko reakciju.

Dažiem pacientiem var veidoties antivielas pret mekasermīnu. Neviens augšanas samazināšanās gadījums, kā sekas antivielu attīstībai, netika konstatēts.

Blakusparādību saraksts, sakārtots tabulā

1. tabulā norādītas ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības. Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Citas blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Tā kā šīs reakcijas ir ziņotas brīvprātīgi no nenoteikta skaita populācijas, nav iespējams ticami novērtēt to biežumu (nav zināms).

1. tabula: Blakusparādības

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži: Aizkrūts dziedzera hipertrofija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Nav zināmi: sistēmiska paaugstināta jutība (anafilakse, ģeneralizēta nātrene, angioedēma, apgrūtināta elpošana), lokālas alerģiskas reakcijas injekcijas vietā (nieze, nātrene)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: Hipoglikēmija Bieži: Hipoglikēmiski krampji, hiperglikēmija	
Psihiskie traucējumi	Retāk: Depresija*, nervozitāte	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Galvassāpes Bieži: Konvulsijas, reibonis, tremors Retāk: labdabīga intrakraniāla hipertenzija	
Acu bojājumi	Bieži: Redzes nerva diska tūska	
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti bieži: vidusauss iekaisums Bieži: hipoakūzija, sāpes ausīs, izdalījumi no vidusauss	
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: sirds trokšņi, tahikardija Retāk: Kardiomegālija, ventrikulāra hipertrofija, mitrālā vārstuļa mazspēja, trikuspidālā vārstuļa mazspēja	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: miega apnojas sindroms, adenoīdu hipertrofija, mandeļu hipertrofija, krākšana	
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: Vemšana, sāpes vēdera augšdaļā* Bieži: sāpes vēderā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: Ādas hipertrofija, patoloģiska matiņu struktūra	Nav zināmi: alopēcija

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži: Artralģija, ekstremitāšu sāpes Bieži: skolioze, mialģija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži: melanocītiska dzimumzīme	Nav zināmi: labdabīgas un ļaundabīgas neoplazmas
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: Ginekomastija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: Audu hipertrofija injekcijas vietā, asins izplūdums injekcijas vietā Bieži: sāpes injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā, sacietējums injekcijas vietā, asiņošana injekcijas vietā, kairinājums injekcijas vietā Retāk: izsitumi injekcijas vietā, tūska injekcijas vietā, lipohipertrofija	
Izmeklējumi	Retāk: palielināta ķermeņa masa	
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Bieži: dzirdes caurules ievietošana	

Atlasīto blakusparādību apraksts

Neoplazmas

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par labdabīgām un ļaundabīgām neoplazmām bērniem un pusaudžiem, kuri ir ārstēti ar INCRELEX. Šie gadījumi atklāja dažādus ļaundabīgus audzējus, un to skaitā bija reti sastopami ļaundabīgi audzēji, kurus parasti neredz bērniem (skatīt 4.4. un 4.3. apakšpunktu).

Sistēmiska/lokāla paaugstināta jutība

Klīniskie pētījumi

Klīnisko pētījumu laikā, saistībā ar citām indikācijām (apkopojot apmēram 300 pacientus) ziņojumi par lokālu un/vai sistēmisku paaugstinātu jutību tika saņemti 8% pacientu. Visi gadījumi smaguma ziņā bija viegli un vidēji smagi, un neviens gadījums nebija smags.

Pēcreģistrācijas ziņojumi

Sistēmiska paaugstināta jutība ietvēra tāds simptomus kā anafilakse, ģeneralizēta nātrene, angioedēma un apgrūtināta elpošana. Simptomi, kas norāda uz anafilakses gadījumu, ietvēra nātreni, angioneirotisku tūsku un apgrūtinātu elpošanu. Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija. Pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzsākšanas, simptomi neatkārtojās visiem pacientiem. Bija arī ziņojumi par lokālām alerģiskām reakcijām injekcijas vietā. Visbiežāk tās bija nieze un nātrene.

Hipoglikēmija

No 115 (28%) pacientiem, kuriem novēroja vienu vai vairākas hipoglikēmijas epizodes, 6 pacienti piedzīvoja vienu vai vairākas hipoglikēmisko krampju epizodes. No simptomātiskas hipoglikēmijas varēja izvairīties, ja maltīte vai uzkodas tika lietotas vai nu īsi pirms vai pēc INCRELEX lietošanas.

Injekcijas vietas hipertrofija

Šī reakcija radās 71 (17%) klīnisko pētījumu pacientiem un parasti bija saistīta ar injekcijas vietas nemainīšanu. Kad injekcijas tika atbilstoši izkliedētas, stāvoklis uzlabojās.

Mandēlu hipertrofija

Tā tika novērota 38 (9%) pacientiem, īpaši terapijas pirmo 1 līdz 2 gadu laikā, ar mazāku mandēlu augšanu turpmākajos gados.

Krāššana

Tā parasti rodas ārstēšanas pirmā gada laikā, un tika ziņota 30 pacientiem (7%).

Intrakraniāla hipertensija/paaugstināts intrakraniālais spiediens

Tā radās 4 pacientiem (0,96%); diviem pacientiem INCRELEX terapija tika pārtraukta un netika atsākta; diviem pacientiem, atsākot terapiju ar samazinātu INCRELEX devu, blakusparādība neatkārtojās. Visi 4 pacienti atguvās no blakusparādības bez sekām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Akūta pārdozēšana varētu izraisīt hipoglikēmiju.

Akūtas mekasermina pārdozēšanas ārstēšana jāvirza uz hipoglikēmisko efektu atvieglošanu. Jāieņem iekšķīgi glikoze vai ēdiens. Ja pārdozēšanas rezultātā zūd samaņa, intravenozi jāievada glikozes šķīdums vai parenterāli jālieto glikagons, lai likvidētu hipoglikēmiskos efektus.

Ilgstoša pārdozēšana var radīt akromegālijas vai gigantisma pazīmes un simptomus. Pārdozēšana var paaugstināt IGF-1 līmeni un var palielināt labdabīgas un ļaundabīgas neoplazmas risku.

Akūtas vai hroniskas pārdozēšanas gadījumā Increlex lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Ja Increlex lietošana tiek atsākta, deva nedrīkst pārsniegt ieteicamo dienas devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Hipofīzes un hipotalāma hormoni un analogi, somatotropīns un somatotropīna agonisti, ATĶ kods: H01AC03

Mekasermins ir cilvēka insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1, iegūts ar rekombinanto DNS tehnoloģiju (rhIGF-1). IGF-1 sastāv no 70 aminoskābēm, kas izvietotas vienā ķēdē ar trim intramolekulārām disulfīdu saitēm, un tā molekulmasa ir 7649 daltoni. Produkta aminoskābju secība ir identiska cilvēka endogēnā IGF-1 aminoskābju secībai. RhIGF-1 proteīns tiek sintezēts baktērijās (*E. coli*) un to modificē, pievienojot gēnu, lai iegūtu cilvēka IGF-1.

Darbības mehānisms

Insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1) ir galvenais auguma augšanas hormonālais mediators. Normālos apstākļos augšanas hormons (GH) saistās ar tā receptoriem aknās un citos audos, un veicina IGF-1 sintēzi/sekrēciju. Mērķa audos 1. tipa IGF-1 receptors, kas ir homologs insulīna receptoram, tiek aktivēts ar IGF-1, izraisot intracelulārā signālā veidošanos, kas veicina daudzējādus procesus,

izraisot auguma augšanu. IGF-1 metabolisko darbību daļēji nosaka glikozes, taukskābju un aminoskābju izmantošanas veicināšana, tā palīdzot audu augšanai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ir pierādīta šāda cilvēka endogēnā IGF-1 darbība:

Audu augšana

- Skeleta veidošanās tiek pabeigta epifizeālās plāksnītēs, beidzoties kaula augšanai. Epifizeālās plāksnītes šūnu augšanu un metabolismu tieši veicina GH un IGF-1.
- Orgānu augšana: žurku ar IGF-1 deficītu ārstēšana ar rhIGF-1 izraisīja visa ķermeņa un orgānu augšanu.
- Šūnu augšana: IGF-1 receptori atrodas dažādās šūnās un audos. IGF-1 piemīt mitogēniska aktivitāte, kas izraisa ķermeņa šūnu skaita palielināšanos.

Ogļhidrātu metabolisms

IGF-1 nomāc aknu glikozes produkciju, stimulē perifēriskās glikozes patēriņu un var samazināt glikozes līmeni asinīs, izraisot hipoglikēmiju.

IGF-1 inhibē insulīna sekrēciju.

Kaulu/minerālu metabolisms

Cirkulojošam IGF-1 ir svarīga nozīme kaulu masas radīšanā un uzturēšanā. IGF-1 palielina kaulu blīvumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

INCRELEX lietots piecos klīniskos pētījumos (4 atklātie un 1 dubultaklais, placebo-kontrolētais pētījums). Mekasermīna devas, ievadot subkutāni, parasti bija 60 līdz 120 $\mu\text{g/kg}$ divas reizes dienā, ievadot 92 pediatrijas pacientiem ar smagu primāru IGFD. Pacientus iekļāva pētījumā ļoti maza auguma, lēnas augšanas rādītāju, zemas IGF-1 seruma koncentrācijas dēļ, bet ar normālu GH sekrēciju. Sākumā astoņdesmit trīs (83) no 92 pacientiem nesaņēma INCRELEX terapiju un 81 bija saņēmuši ārstēšanu ar INCRELEX vismaz vienu gadu. Pamatrādītāji 81 pacientam, kas tika noteikti apvienoto pētījumu primārās un sekundārās efektivitātes analīzēs, bija (vidējais aritmētiskais lielums $\pm$ standartnovirze SD): hronoloģiskais vecums (gadi): $6,8 \pm 3,8$; vecuma amplitūda (gadi): 1,7 līdz 17,5; garums (cm): $84,1 \pm 15,8$; auguma standartnovirzes izkliede (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; augšanas ātrums (cm/gadā): $2,6 \pm 1,7$; augšanas ātruma SDS: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1 SDS: $-4,2 \pm 2,0$; un kaulu vecums (gadi): $3,8 \pm 2,8$. No tiem 72 (89 %) cilvēkiem bija Larona sindromam līdzīgs fenotips; 7 (9 %) - trūka GH gēns 1 (1 %) neitralizējošas antivielas pret GH un 1 (1%) bija izolēts ģenētisks GH trūkums. No visiem cilvēkiem četrdesmit seši (57%) bija vīrieši; 66 (81 %) cilvēki bija baltās rases izcelsmes. Septiņdesmit četri (91 %) no cilvēkiem bija prepubertātes vecumā.

Ikgadējie augšanas ātruma rezultāti, augšanas ātruma SDS un auguma SDS līdz 8 gadu vecumam parādīti 2. tabulā. Pirmsterapijas augšanas ātruma dati bija pieejami 75 cilvēkiem. Augšanas ātrums norādītajā ārstēšanas gadā tika salīdzināts, izmantojot pāru t-testus, ar pirmsterapijas augšanas ātrumu tiem pašiem cilvēkiem, kas tika nokomplektēti terapijas gadam. Augšanas ātrums no 2. līdz 8. gadam saglabājās statistiski lielāks nekā tas bija sākumā. Pēc 11 gadus ilgas ārstēšanas 21 iepriekš neārstētam pacientam ar gandrīz pieauguša cilvēka augumu paredzamā vidējā auguma garuma palielināšanās ($\pm$ SD) – attiecība starp novēroto auguma garuma pieaugumu un sagaidāmo pēc Laron, bija apmēram 13 cm ($\pm$ 8 cm).

2. tabula: Ikgadējie augšanas rezultāti vairāku gadu laikā, ārstējoties ar INCRELEX

	Pre-Tx	1. gads	2. gads	3. gads	4. gads	5. gads	6. gads	7. gads	8. gads
Augšanas ātrums (cm/gadā)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Vidējais aritmētiskais lielums (SD)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Izmaiņu, kopš terapijas sākšanas, vidējais aritmētiskais lielums (SD)		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,40 (2,2)	+1,3 (2,8)
P– vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	≤0,0001	≤0,0001	0,0042	0,0486
Augšanas ātrums SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Vidējais aritmētiskais lielums (SD)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Vidējais aritmētiskais lielums (SD) izmaiņām, kopš terapijas sākšanas		+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– vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	≤0,0001	0,0003
Augums SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Vidējais aritmētiskais lielums (SD)	-6,9 (1,8)	-6,1 (1,8)	-5,6 (1,7)	-5,3 (1,7)	-5,1 (1,7)	-5,0 (1,7)	-4,9 (1,6)	-4,9 (1,7)	-5,1 (1,7)
Vidējais aritmētiskais lielums (SD) izmaiņām, kopš terapijas sākšanas		+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– vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = pirms terapijas; SD= standartnovirze; SDS = standartnovirzes izklike

[1] P – vērtība, salīdzinot ar pre-Tx lielumiem, izskaitļota, lietojot pāru t- testu.

Pacientiem, kuriem pieejami dati par kaulu vecumu vismaz 6 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas, vidējais kaulu vecuma pieaugums bija salīdzināms ar vidējo hronoloģiskā vecuma pieaugumu; šiem pacientiem nebija klīniski nozīmīgs kaulu vecuma pieaugums attiecībā pret hronoloģisko vecumu.

Efektivitāte ir devas atkarīga. Devai 120 µg/kg, ievadītai subkutāni un divas reizes dienā, bija vislabākā augšanas atbildes reakcija.

No visiem pacientiem, iekļautiem drošuma novērtējumā (n=92), 83% pacientu tika ziņots par vismaz vienu blakusparādību pētījumu laikā. Pētījumos nebija nāves gadījumu. Nevienš patients nepārtrauca pētījumu blakusparādību dēļ.

Hipoglikēmija bija visbiežāk ziņotā blakusparādība, un pienācīga uzmanība ir jāpievērš ēdienreizēm saistībā ar devām.

Šīs zāles ir reģistrētas “ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka reti sastopamas slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanu.

Eiropas zāļu aģentūra pārskatīs visu pieejamo jaunāko literatūru par zālēm katru gadu un papildinās šo ZA, ja nepieciešams.

5.2 Farmakodinamiskās īpašības

Absorbcija

Pacientiem ar smagu primāru IGFD mekasermīna absolūtā biopieejamība, ievadot subkutāni, nav noteikta. Zināms, ka veseliem cilvēkiem mekasermīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas ir 100 %.

Izkliede

Asinīs IGF-1 saistās ar sešiem IGF saistošiem proteīniem (IGFBPs), kur ~80 % saistās kā komplekss ar IGFBP-3 un skābes labilu subvienību. IGFBP-3 ir samazināts cilvēkiem ar smagu primāru IGFD, kas palielina IGF-1 klīrensu šiem cilvēkiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Kopējais IGF-1 izkļiedes tilpums (vidējais aritmētiskais lielums $\pm$ SD) pēc INCRELEX subkutānas ievadīšanas 12 pacientiem ar smagu primāru IGFD bija 0,257 ($\pm$ 0,073) l/kg, ievadot mekasermīna devu 0,045 mg/kg, un tas palielinājās, palielinoties mekasermīna devai. Pieejama ierobežota informācija par nesaistītā IGF-1 koncentrāciju pēc INCRELEX ievadīšanas.

Biotransformācija

Konstatēts, ka IGF-1 metabolizējas gan aknās, gan nierēs.

Eliminācija

Kopējā IGF-1 vidējais terminālais $t_{1/2}$ pēc vienreizējas 0,12 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas trijiem pediatrijas pacientiem ar smagu primāru IGFD bija 5,8 stundas. Klīrenss ir apgriezti proporcionāls IGFBP-3 līmenim serumā un kopējā IGF-1 sistēmiskais klīrenss (CL/F) tika noteikts 0,04 l/stundā/kg 12 cilvēkiem ar IGFBP-3 līmeni 3 mg/l.

Speciālas populācijas

Gados vecāki pacienti

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta cilvēkiem vecākiem par 65 gadiem.

Bērni

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta bērniem jaunākiem par 12 gadiem.

Dzimums

Pusaudžiem ar primāru IGFD un veseliem pieaugušajiem nav redzamu atšķirību INCRELEX farmakokinētikā starp vīriešiem un sievietēm.

Rase

Informācija nav pieejama.

Nieru funkcijas pasliktināšanās

Nav veikti pētījumi bērniem ar nieru mazspēju.

Aknu funkcijas pasliktināšanās

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu aknu funkcijas traucējumu ietekmi uz mekasermina farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajiem līdzīgus iedarbības lielumus, un ir klīniski svarīgas bija šādas:

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvā toksicitāte, izmantojot žurkas un trušus, tika pētīta pēc intravenozas, bet ne pēc subkutānas ievadīšanas (parastais ievadīšanas veids). Šie pētījumi neliecināja ne par tiešu, ne netiešu bīstamu iedarbību, kas ietekmētu fertilitāti un grūtniecību, tomēr atšķirīga ievadīšanas veida dēļ šie rezultāti nav viennozīmīgi. Mekasermina spēja šķērsot placentāro barjeru nav pētīta.

Karcinogenitāte

Mekaserminu ievadīja subkutāni Sprague Dawley līnijas žurkām devās 0, 0,25, 1, 4 un 10 mg/kg/dienā līdz pat 2 gadiem. Novēroja palielinātu virsnieru dziedzeru serdes hiperplāzijas un feohromocitomas rašanās biežumu žurku tēviņiem devā 1 mg/kg/dienā un vairāk (≥ 1 reizi klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD]) un žurku mātītēm visu devu gadījumā ($\geq 0,3$ reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD).

Palielināts keratoakantomas rašanās ādā gadījumu skaits tika novērots žurku tēviņiem devā 4 un 10 mg/kg/dienā (≥ 4 reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Palielināts krūts dziedzeru karcinomas rašanās gadījumu skaits tika novērots gan žurku tēviņiem, gan mātītēm, kas saņēma devu 10 mg/kg/dienā (7 reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Kanceroģenēzes pētījumos tika novērota palielināta mirstība IGF-1 sekundāri inducētās hipoglikēmijas dēļ.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Benzilspirts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 20
Ledus etiķskābe
Nātrija acetāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

Pēc atvēršanas

Noteikts, ka šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa, ja flakons ir vienreiz atvērts, zāles var uzglabāt maksimāli 30 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

5 ml flakons (1 klases stikls), kas noslēgts ar aizbāzni (hlorbutil/izoprēna polimērs) un vāciņu (ar krāsu pārklāta plastmasa).

Katrs flakons satur 4 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

INCRELEX ir vairāku devu šķīdums.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

EU/1/07/402/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2007. gada 3. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 16. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(u) nosaukums un adrese

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveice

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese,

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2.).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

RAĪ ir jānodrošina visus ārstus, kuri izrakstīs INCRELEX, ar “ārsta informācijas paketi”, kas satur sekojošo:

- Produkta informāciju

- Informāciju ārstam par INCRELEX (informācijas karte, dozēšanas vadlīnijas un devu kalkulatoru)
- Informācijas paketi pacientam

Informācijai ārstam par INCRELEX ir jāietver sekojošais:

- Dokumentēt smaga primāra IGF-1 deficīta diagnozi.
- Izglītēt vecākus par hipoglikēmijas pazīmēm, simptomiem un ārstēšanu, ietverot glikagona injicēšanu.
- Sniegt padomu vecākiem par INCRELEX lietošanas ieguvumu, salīdzinot ar palielināto labdabīgo un ļaundabīgo neoplāziju risku.
- INCRELEX ir kontrindicēts aktīvas neoplāzijas vai aizdomām par to, vai jebkāda stāvokļa vai medicīniskās anamnēzes, kas palielina labdabīgas vai ļaundabīgas neoplāzijas risku, gadījumā, un terapija noteikti jāpārtrauc, ja parādās neoplāzijas pazīmes.
- Dokumentēt pacienta slimības vēsturi un ļaundabīgā audzēja riska faktorus, lai izslēgtu kontrindikācijas.
- Informēt vecākus, ka viņiem jākontrolē, vai neparādās jebkādi jauni veidojumi vai pazīmes un simptomi, kas, iespējams, saistīti ar labdabīgu vai ļaundabīgu neoplazmu, un aizdomu gadījumā nekavējoties ziņot attiecīgajam veselības aprūpes speciālistam.
- Novērst pārdozēšanu, stingri sekojot zāļu informācijai un novērst jebkādas pārdozēšanas izpausmes, pārtraucot ārstēšanu vai samazinot devu.
- Ka pacientiem ir jāveic ausu, deguna un rīkles periodiska apskate, un klīnisko simptomu parādīšanās gadījumā jāizslēdz iespējamo komplikāciju rašanās vai jāuzsāk atbilstoša terapija.
- Veikt rutīnas fundoskopisko izmeklēšanu pirms terapijas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā vai klīnisko simptomu parādīšanās laikā.
- INCRELEX ir kontrindicēts, ja ir neoplāzija vai aizdomas par neoplāziju, un neoplāzijas parādīšanās gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc.
- Noslīdējusi femorālā epifīze un skoliozes progresēšana var parādīties pacientiem, kuriem novēro ātru augšanu. Šie stāvokļi ir jākontrolē terapijas laikā ar INCRELEX.
- Informēt vecākus un pacientus par iespējamām sistēmiskām alerģiskām reakcijām un to parādīšanās gadījumā pārtraukt ārstēšanu un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.
- Informācija par imunoģenitātes paraugu paņemšanu.

Informācijai pacientam par INCRELEX ir jāsaturs sekojošais:

- Ka INCRELEX ir jāievada neilgi pirms vai pēc maltītes vai mazām uzkodām, jo tam piemīt insulīnam līdzīga hipoglikēmiska iedarbība.
- Hipoglikēmijas pazīmes un simptomi. Norādījumi par hipoglikēmijas ārstēšanu. Pacientiem un aprūpētajiem vienmēr ir jānodrošina bērns ar cukuru saturošiem produktiem. Norādījumi par glikagona ievadīšanu smagas hipoglikēmijas parādīšanās gadījumā.
- INCRELEX nedrīkst ievadīt, ja pacients nespēj pastāvīgi ēst jebkādu iemeslu dēļ.
- INCRELEX devu nedrīkst dubultot, ja tikušas izlaistas viena vai vairākas devas.
- Izvairīties no iesaistīšanās augsta riska aktivitātēs (tādās kā spēcīgās fiziskās aktivitātēs) 2 - 3 stundu laikā pēc devas ievadīšanas, jo īpaši, terapijas ar INCRELEX uzsākšanas laikā, līdz tiek noteikta labi panesama INCRELEX deva.
- Tiklīdz parādās aizdomas, ka pacientam ir izveidojusies labdabīga vai ļaundabīga neoplazma, pacientam vai vecākiem ir nekavējoties jāziņo attiecīgajam veselības aprūpes speciālistam.
- Norādījumi par injekcijas vietas maiņu katrai injekcijai, lai novērstu lipohipertrofijas attīstīšanos.
- Norādījumi par ziņošanu par krākšanas parādīšanos vai pasliktināšanos, jo tas var liecināt par pastiprinātu mandeļu un/vai adenoīdu augšanu pēc terapijas uzsākšanas ar INCRELEX.
- Ziņot par smagu galvassāpju, neskaidras redzes un ar to saistītas sliktas dūšas un vemšanas parādīšanos savam ārstam.
- Ziņot par klibošanas parādīšanos vai sūdzībām par gūžas vai ceļa locītavas sāpēm savam ārstam, lai tās novērstu.

Papildus tiek iekļautas dozēšanas vadlīnijas un dozēšanas kalkulators lietošanai ārstiem un pacientiem, kā arī iekļauta informācija par individuālu devas eskalāciju, lai minimizētu zāļu kļūdu un hipoglikēmijas risku.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Noteikumu Nr. 762/2004 14(8). pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences PASS: lai novērtētu mekasermīna, kura lietošana uzsākta agrīnā bērna vecuma fāzē un turpināta pieaugušo vecumā, ilgtermiņa drošumu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz neintervences drošuma pētījuma rezultāti (Globālais Increlex pacientu reģistrs)	N/A, ikgadējie pētījuma ziņojumi tiks iesniegti kopā ar ikgadējo pārvērtēšanu

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām.
mecasermin

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs mililitrs satur 10 mg mekasermīna.
Katrs flakons satur 40 mg mekasermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas palīgvielas: benzilspirts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20, ledus etiķskābe, nātrija acetāts, ūdens injekcijām.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

Viens 4 ml vairākkārt izmantojams flakons.

40 mg/4 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

EU/1/07/402/001

13. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INCRELEX

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

INCRELEX 10 mg/ml injekcijām
mecasermin
SC

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/4 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām mecasermin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INCRELEX un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms INCRELEX lietošanas
3. Kā lietot INCRELEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INCRELEX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INCRELEX un kādam nolūkam tās lieto

- INCRELEX ir šķidrums, kas satur mekaserminu, kurš ir mākslīgi iegūts insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1), līdzīgs tam IGF-1, kas rodas Jūsu organismā.
- To lieto, lai ārstētu bērnus un pusaudžus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar atbilstoši viņu vecumam ļoti mazu augumu, jo viņu organisms pietiekami neizstrādā IGF-1. Šos traucējumus sauc par primāru IGF-1 trūkumu.

2. Kas jāzina pirms INCRELEX lietošanas

Nelietojiet INCRELEX šādos gadījumos:

- ja Jums pašreiz ir kāds audzējs vai veidojums, labdabīgs vai ļaundabīgs
- ja Jums ir bijis vēzis pagātnē
- ja Jums ir kāds stāvoklis, kurš var palielināt vēža risku
- ja Jums ir alerģija pret mekaserminu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (minētu 6. punktā)
- priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušiem bērniem, jo tas satur benzilspirtu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar INCRELEX ārstētiem bērniem un pusaudžiem ir palielināts audzēju vai veidojumu (labdabīgu vai ļaundabīgu) risks. Ja ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas parādās kāds jauns veidojums, ādas bojājums vai kāds negaidīts simptoms, nekavējoties dodieties pie sava ārsta, jo mekasermins var būt saistīts ar audzēja veidošanos.

Pirms INCRELEX lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir izliekta mugura (skolioze). Jākontrolē, vai Jums neprogresē skolioze;
- ja Jūs klibojat vai Jums ir sāpes gūžas vai ceļa locītavā;
- ja Jums ir palielinātas mandeles (mandeļu hipertrofija). Jums periodiski jāpārbaudās;

- ja Jums ir paaugstināta galvas smadzeņu spiediena (intrakraniālas hipertensijas) simptomi, tādi kā redzes traucējumi, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana, griezieties pēc padoma pie ārsta;
- ja Jums rodas lokalizēta reakcija injekcijas vietā vai ģeneralizēta alerģiska reakcija, lietojot INCRELEX. Griezieties pie ārsta, cik ātri vien iespējams, ja Jums ir lokalizēti izsitumi. Griezieties nekavējoties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas ģeneralizēta alerģiska reakcija (nātrene, elpošanas traucējumi, nespēks vai kolapss un sajūta, ka neesat vesels).
- ja Jums ir beigusies augšana (kaulu augšanas joslas ir slēgušās). Šajā gadījumā INCRELEX nevar palīdzēt Jums augt un to nevajag lietot.

Bērni jaunāki par 2 gadiem

Šo zāļu lietošana nav pētīta bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, tādēļ, to lietošana šajā vecumā nav rekomendēta.

Citas zāles un INCRELEX

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu būt lietojis citas zāles.

Noteikti pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat insulīnu vai citas pret diabēta zāles. Šīm zālēm var būt nepieciešama devu pielāgošana.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Visām sievietēm reproduktīvā vecumā mekasermina ārstēšanas uzsākšana ieteicama pēc negatīva grūtniecības testa saņemšanas. Tiek arī rekomendēts, ka terapijas laikā visas sievietes reproduktīvā vecumā lieto atbilstošu kontracepciju.

Mekasermina terapija jāpārtrauc, ja iestājas grūtniecība.

Mekaserminu nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mekasermins var izraisīt hipoglikēmiju (ļoti izplatīta blakusparādība, skatīt 4. punktu), kas var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo var būt pavājināta spēja koncentrēties vai reaģēt.

Jums jāizvairās no iesaistīšanās ar augstu risku saistītās aktivitātes (piem., automašīnas vadīšana) 2-3 stundas pēc devas saņemšanas, īpaši INCRELEX terapijas sākumā, līdz noteikta tāda INCRELEX deva, kura neizraisa blakusparādības, kas padara šīs aktivitātes riskantas.

INCRELEX satur benzilspirtu un nātriju

INCRELEX satur benzilspirtu, kas ir konservants, kurš var radīt toksiskas un alerģiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot INCRELEX

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam. Parastā deva ir 0,04 līdz 0,12 mg/kg pacienta ķermeņa masas 2 reizes dienā. Skatīt Lietošanas instrukciju šīs instrukcijas beigās.

Injicējiet INCRELEX tikai zem ādas īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām, jo tam var būt insulīnam līdzīga hipoglikēmiska iedarbība un tādējādi tas var pazemināt cukura līmeni asinīs (skatīt Hipoglikēmija 4. punktā). Neievadiet INCRELEX devu, ja Jūs kāda iemesla dēļ nevarat uzņemt ēdienu. Neaizvietojiet izlaisto devu, dubultojot devu nākošajā reizē. Nakošā deva jāievada kā parasti, ar maltīti vai uzkodām.

Injicējiet INCRELEX tikai zem ādas augšdelmā, augšstilbā (ciskā), vēdera apvidū vai sēžamvietā. Mainiet katrai injekcijai injicēšanas vietu. Nekad to neinjicējiet vēnā vai muskulī.

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu INCRELEX šķīdumu.

Ārstēšanās ar mekasermīnu ir ilgstoša. Sīkāku informāciju jautājiēt ārstam.

Ja esat injicējis vairāk INCRELEX nekā noteikts

Mekasermīns, tāpat kā insulīns, var pazemināt cukura līmeni asinīs (skatīt Hipoglikēmija 4. punktā).

Ja esat injicējis vairāk INCRELEX nekā noteikts, lūdzu, nekavējoties informējiet ārstu.

Akūta pārdozēšana var izraisīt hipoglikēmiju (zems cukurs līmenis asinīs).

Akūtas mekasermīna pārdozēšanas ārstēšana jāvirza uz hipoglikēmijas novēršanu. Jālieto cukuru saturoši dzērieni vai ēdiens. Ja pacients nav pie samaņas vai nav pietiekami brīdināts dzert cukuru saturošus dzērienus, lai palielinātu cukura līmeni asinīs, var būt nepieciešams muskulī injicēt glikagonu. Jūsu ārsts vai medmāsa Jūs apmācīs, kā injicēt glikagonu.

Ilgstoša pārdozēšana var izraisīt noteiktu ķermeņa daļu (piem., plaukstu, pēdu, kādas sejas daļas) palielināšanos vai pārmērīgu visa ķermeņa augšanu. Ja Jums ir ilgstoša pārdozēšana, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis ievadīt INCRELEX

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja deva ir izlaista, nākošo devu nedrīkst ievadīt lielāku, lai kompensētu izlaisto. Nākošā deva jāievada kā parasti, ar maltīti vai uzkodām.

Ja Jūs pārtraucat lietot INCRELEX

Pēkšņa pārtraukšana vai pāragra mekasermīna terapijas pārtraukšana var ietekmēt sasniegtos augšanas terapijas rezultātus. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Visbiežākās mekasermīna blakusparādības ir: zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), vemšana, reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes un vidusauss infekcijas. Tiek ziņots arī par smagām alerģiskām reakcijām, lietojot INCRELEX. Ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām, lūdzu sekojiet padomiem, kas sniegti par katru blakusparādību punktā zemāk.

Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji

Ir ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju skaita palielināšanos pacientiem, kuri ārstēti ar INCRELEX. Šādu audzēju risks var būt lielāks, ja INCRELEX tiek lietots citos apstākļos, nekā 1. punktā minēts, vai arī tiek lietots lielākā devā, nekā ieteikts 3. punktā.

Smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse)

Lietojot mekasermīnu, tiek ziņots par ģeneralizētu nātreni, apgrūtinātu elpošanu, reiboni, sejas un/vai rīkles pietūkumu. Ja Jums parādās smaga alerģiska reakcija, nekavējoties pārtrauciet lietot INCRELEX un griezieties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības.

Tiek ziņots arī par lokālām alerģiskām reakcijām injekcijas vietā (niezi, nātreni).

Matu izkrišana (alopēcija)

Tiek ziņots par matu izkrišanu pēc mekasermīna lietošanas.

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)

Mekasermīns var pazemināt cukura līmeni asinīs. Zema cukura līmeņa asinīs pazīmes ir: reibonis, nogurums, nemiers, izsalkums, uzbudinājums, traucētas koncentrēšanās spējas, svīšana, slikta dūša un ātra vai neregulāra sirdsdarbība.

Smaga hipoglikēmija var būt par cēloni bezsamaņai, krampjiem/lēkmēm vai nāvei. Ja Jums parādās krampji/lēkmes vai zaudējat samaņu, nekavējoties pārtrauciet lietot INCRELEX un griezieties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības.

Ja Jūs lietojat INCRELEX, Jums jāizvairās no piedalīšanās augsta riska aktivitātēs (piem., enerģiskās fiziskās nodarbībās) 2 līdz 3 stundas pēc INCRELEX injekcijas, jo īpaši, uzsākot INCRELEX terapiju.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar INCRELEX, ārsts vai medmāsa Jums paskaidros, kā ārstēt hipoglikēmiju. Jums vienmēr jānēsā līdzī cukuru saturošs produkts, tāds kā apelsīnu sula, glikozes gēls, saldumi vai piens, kas būtu pieejami, parādoties hipoglikēmijas simptomiem. Smagas hipoglikēmijas gadījumā, ja Jūs nevarat reaģēt un iedzert cukuru saturošus dzērienus, Jums jāveic glikagona injekcija. Ārsts vai medmāsa Jums paskaidros, kā izdarīt injekciju. Glikagons paaugstinās cukura līmeni asinīs, kad tas tiks injicēts. Ir svarīgi, lai Jūs saņemtu labi sabalansētu diētu, kas ietver proteīnus un taukus, tādus produktus kā gaļu un sieru papildus cukuru saturošam ēdienam.

Uzsākot ārstēšanu un līdz tiek sasniegta labi panesama deva, pirms katras ēdienreizes jākontrolē cukura (glikozes) līmenis no pirksta gala paņemtās asinīs. Ja rodas bieži hipoglikēmijas vai smagas hipoglikēmijas simptomi, cukura līmeņa kontrole asinīs jāturpina neatkarīgi no ēdienreizes un, ja iespējams, hipoglikēmijas simptomu gadījumā.

Injekcijas vietas hipertrofija (injekcijas vietas audu palielināšanās izmērā) un asins izplūdums

No tām var izvairīties, katrai injekcijai mainot injekcijas vietu (injekcijas vietas rotācija).

Gremošanas sistēma

Vemšana un sāpes vēdera augšdaļā ir radušās, lietojot mekasermīnu.

Infekcijas

Bērniem, kas saņēma mekasermīna terapiju, tika novēroti vidusauss iekaisumi.

Skeleta-muskuļu sistēma

Sāpes locītavās un sāpes locēkļos ir radušās, lietojot mekasermīnu.

Nervu sistēma

Galvassāpes ir radušās, lietojot mekasermīnu.

Bieži (var skart līdz vienam no 10 cilvēkiem)

Krampji

Mekasermīna ārstēšanas laikā tika novēroti krampji (lēkmes). Lietojot mekasermīnu, tika ziņots arī par reiboni un trīci.

Sirds funkcijas traucējumi

Mekasermīna ārstēšanas laikā tika ziņots par paātrinātu sirdsdarbību un sirds trokšņiem.

Paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)

Arī paaugstināts cukura līmenis asinīs tika novērots mekasermīna ārstēšanas laikā.

Palielinātas mandeles/adenoīdi

Mekasermīns var palielināt Jūsu mandeles/adenoīdus. Palielinātu mandeļu/adenoīdu pazīmes ir: krākšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana, miega apnoja (stāvoklis, kad uz īsu brīdi miega laikā apstājas elpošana) vai arī izdalījumi no vidusauss, kā arī auss infekcijas. Miega apnoja var izraisīt pārmērīgu miegainību dienas laikā. Jautāiet ārstam, ja šie simptomi Jums ir apgrūtināši. Ārstam regulāri jāpārbauda Jūsu mandeles/adenoīdi.

Palielināts aizkrūts dziedzers

Mekasermīna ārstēšanas laikā tika novērots palielināts aizkrūts dziedzeris (specifisks imūnās sistēmas orgāns).

Redzes nerva diska tūska

Mekasermīna ārstēšanas laikā ārsts vai optometrists var novērot redzes nerva diska tūska (sakarā ar paaugstinātu spiedienu galvas smadzenēs),

Hipoakūzija (dzirdes zudums)

Mekasermīna ārstēšanas laikā tika novērota hipoakūzija (dzirdes zudums), sāpes ausī un šķidrums vidusausī. Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās dzirdes problēmas.

Skoliozes pasliktināšanās (izraisīta ātras augšanas dēļ)

Ja Jums ir skolioze, Jūs bieži jāpārbauda, vai nav palielinājies muguras izliekums. Ārstēšanas laikā ar mekasermīnu tika novērotas sāpes muskuļos.

Reproduktīvā sistēma

Lietojot mekasermīnu, tika novērota krūts dziedzeru palielināšanās.

Gremošanas sistēma

Mekasermīna terapijas laikā ir radušās sāpes vēderā.

Ādas un matu izmaiņas

Mekasermīna terapijas laikā tika novērotas tādas parādības, kā ādas sabiezēšanās, dzimumzīmju parādīšanās un patoloģiska matu struktūra.

Reakcijas injekcijas vietā

INCRELEX terapijas laikā tika ziņots par reakcijām, ieskaitot sāpes, kairinājumu, asiņošana, asinsizplūdumu, apsārtumu un sacietējumu. No reakcijām injekcijas vietā var izvairīties, katrai injekcijai mainot injekcijas vietu (injekcijas vietas rotācija).

Retāk (var skart līdz vienam no 100 cilvēkiem)

Paaugstināts spiediens galvas smadzenēs (intrakraniāla hipertensija)

INCRELEX dažreiz var izraisīt īslaicīgu spiediena paaugstināšanos galvas smadzenēs. Intrakraniālas hipertensijas simptomi ir redzes izmaiņas, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana. Pastāstiet ārstam nekavējoties, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem. Ārsts var pārliecināties, vai Jums nav intrakraniāla hipertensija. Ja tā ir, ārsts var izlemt īslaicīgi samazināt devu vai pārtraukt mekasermīna terapiju. Pēc epizodes beigām, mekasermīna terapija var tikt atsākta.

Sirds patoloģijas

Dažiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar mekasermīnu, sirds izmeklējums ar ultraskaņu (ehokardiogrāfija) uzrādīja palielinātu sirds muskuli un sirds vārstuļu funkcijas traucējumus. Pirms mekasermīna terapijas, tās laikā vai pēc tās ārsts var veikt ehokardiogrāfiju.

Reakcijas injekcijas vietā

INCRELEX terapijas laikā tika ziņots par reakcijām, ieskaitot izsitumus, tūsku un tauku uzkrāšanos. No reakcijām injekcijas vietā var izvairīties, katrai injekcijai mainot injekcijas vietu (injekcijas vietas rotācija).

Ķermeņa masas pieaugums

Mekasermīna terapijas laikā tika novērots ķermeņa masas pieaugums.

Citas retākas blakusparādības, novērotas, lietojot mekasermīnu, ir depresija, nervozitāte.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INCRELEX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas flakonu var uzglabāt līdz pat 30 dienām 2° C – 8 °C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INCRELEX satur

- Aktīvā viela ir mekasermīns. Viens mililitrs satur 10 mg mekasermīna. Katrs flakons satur 40 mg mekasermīna.
- Citas sastāvdaļas ir: benzilspirts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20, ledus etiķskābe, nātrija acetāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “ INCRELEX satur benzilspirtu un nātriju”).

INCRELEX ārējais izskats un iepakojums

INCRELEX ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens un dzidrs vai nedaudz opalescējošs šķīdums injekcijām (injekcija) stikla flakonā, kas noslēgts ar aizbāzni un vāciņu. Flakons satur 4 ml šķīduma.

Iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spānija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Italia
Esteve Pharmaceuticals SRL
Tel: +39 345 9214959

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

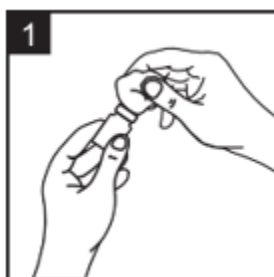
<-----

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

INCRELEX jāievada, lietojot sterilas vienreizējas lietošanas šļirces un injekcijas adatas, kuras var izsniegt Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa. Šļircēm jābūt ar pietiekoši mazu tilpumu, lai paredzēto devu no flakona var paņemt pietiekami precīzi.

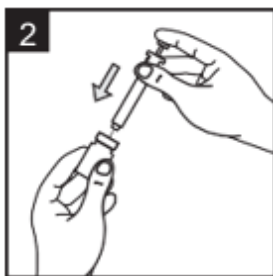
Devas sagatavošana

1. Nomazgājiet rokas pirms INCRELEX sagatavošanas Jūsu injekcijai.
2. Injicējot devu, lietojiet katru reizi jaunu, vienreizējai lietošanai paredzētu adatu un šļirci. Lietojiet šļirces un adatas tikai vienu reizi. Izmetiet tās pareizi asu priekšmetu konteinerā (tādā kā bioloģiski bīstamu vielu konteinerā), cietās plastmasas konteinerā (tādā kā mazgāšanas līdzekļa pudelē) vai metāla konteinerā (tādā kā tukšā kafijas kārbā). **Nekad** nedodiet citiem adatas un šļirces, kuras esat lietojis.
3. Pārbaudiet šķīdumu, lai pārliecinātos, ka tas ir dzidrs un bezkrāsains. Nelietojiet pēc derīguma termiņa beigām (kas norādīts uz etiķetes pēc EXP un attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu) vai ja tas ir duļķains, vai redzamas daļiņas. Ja šķīdums flakonā ir sasalis, izmetiet to. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat.
4. Ja lietojat jaunu flakonu, noņemiet aizsargvāciņu. Nenoņemiet gumijas aizbāzni.
5. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar spirtā samērcētu tamponu, lai novērstu flakona piesārņošanu ar mikroorganismiem, ko varētu izraisīt atkārtota adatas ievadīšana (sk. 1. attēlu).



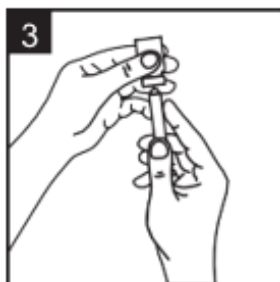
1. attēls: notīriet virsmu ar spirtu.

6. Pirms adatas ieduršanas flakonā, atvelciet virzuli, lai ievilktu gaisu šļircē, kas būtu ekvivalents vajadzīgai devai. Izdūriet adatu cauri flakona gumijas aizbāznim un nospiediet virzuli, lai ievadītu gaisu flakonā (sk. 2. attēlu).



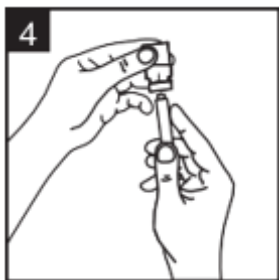
2. attēls: ievadiet flakonā gaisu.

7. Atstājiēt šļirci flakonā un apgrieziet abus otrādi. Turiet stingri šļirci un flakonu (sk.3. attēlu).

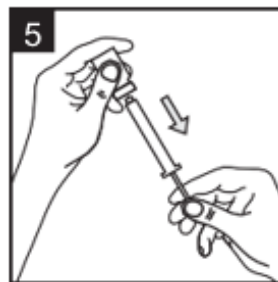


3 attēls: sagatavojieties ekstrākcijai.

8. Pārļecinieties, ka adatas gals atrodas šķīdumā (sk. 4. attēlu). Atvelciet virzuli, lai ievilktu precīzu devu šļircē (sk. 5. attēlu).

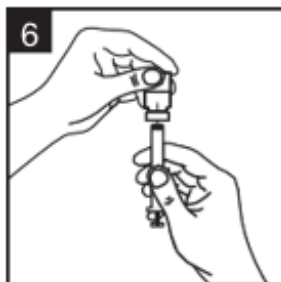


4. attēls: ievadiet adatas galu šķīdumā.



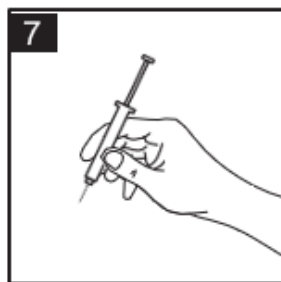
5. attēls: ievelciet pareizu devu.

9. Pirms izvelkat adatu no flakona, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa pūslīšu. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, turiet flakonu un šļirci ar adatu taisni un piesitiet šļircei sānos, līdz pūslīši uzpeld augšpusē. Izspiediet pūslīšus ar virzuli un atkal ievelciet šķīdumu, līdz Jūs iegūstat pareizo devu (sk. 6. attēlu).



6. attēls: izspiediet gaisa pūslīšus un piepildiet šļirci.

10. Izvelciet adatu no flakona un noņemiet aizsargvāciņu. Neļaujiet adatai kaut kam pieskarties. Tagad Jūs esat gatavi izdarīt injekciju (sk. 7. attēlu).



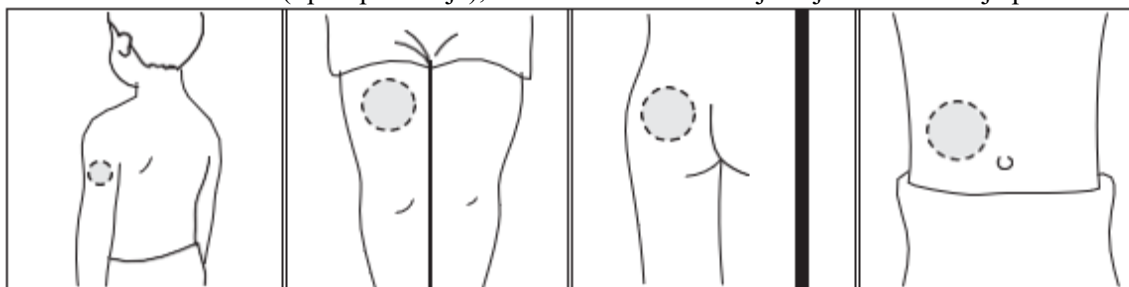
7. attēls: esiet gatavs izdarīt injekciju.

Devas injicēšana:

Injicējiet INCRELEX tā, kā to ir mācījis ārsts.

Neizdariet injekciju, ja Jūs nevarat uzņemt ēdienu īsi pirms vai pēc injekcijas.

1. Izvēlieties injekcijas vietu – augšdelms, augšstilbs, sēžamvieta vai vēdera apvidus (sk. zemāk). Injekcijas vieta jāmaina katrai injekcijai (mainiet injekcijas vietu), lai izvairītos no taukaudu uzkrāšanās zem ādas (lipohipertrofija), ko izraisa atkārtotas injekcijas vienā un tajā pašā vietā.



Augšdelms

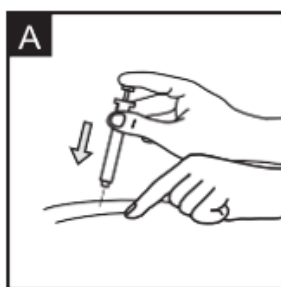
Augšstilbs

Sēžamvieta

Vēdera apvidus

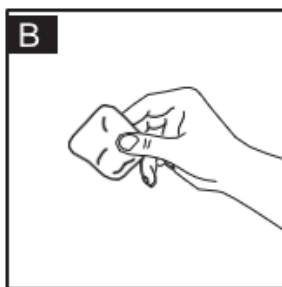
2. Lietojiet spirtu vai ziepes un ūdeni, lai notīrītu ādu tai vietā, kur gatavojaties injicēt pats sev. Injekcijas vietai pirms injekcijas veikšanas jābūt sausiai.

3. Viegli saspiediet ādu. Ievadiet adatu tādā veidā, kā ārsts Jums mācījis. Atlaidiet ādu (sk. A attēlu).



A zīmējums: viegli saspiediet ādu un injicējiet kā mācīts.

4. Lēnām pilnībā iespiediet virzuli šļircē, pārliecinoties, ka esat injicējis visu šķīdumu. Izvelciet taisni adatu un viegli uz dažām sekundēm piespiediet marles vai vates tamponu uz tās vietas, kur Jūs injicējāt sev. **Neberzējiet šo vietu** (sk. B attēlu).



B attēls: piespiediet (neberziet) marles vai vates tamponu.

5. Ievērojiet ārsta norādījumus adatas un šļirces iznīcināšanai. Neizjauciet šļirci. Lietotā adatu un šļirci jāievieto asu priekšmetu konteinerā (tādā kā bioloģiski bīstamu vielu konteinerā), cietās plastmasas konteinerā (tādā kā mazgāšanas līdzekļa pudelē) vai metāla konteinerā (tādā kā tukšā kafijas kārbā). Šie konteineri jānoslēdz un atbilstoši jāiznīcina, kā ārsts norādījis.