

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INCRELEX 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg mecasermine*.

Elke injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg mecasermine*.

*Mecasermine is een recombinant-DNA-derivaat van menselijke insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), geproduceerd in *Escherichia coli*.

Hulpstoffen met bekend effect

Eén ml bevat 9 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Kleurloze tot lichtgele en heldere tot licht opaalachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor langdurige behandeling van groeistoornissen bij kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar oud met bevestigde ernstige primaire insulineachtige-groeifactor-1-deficiëntie (primaire IGFD).

Ernstige primaire IGFD wordt gedefinieerd door:

- lengte standaarddeviatiescore $\leq -3,0$ en
- basale IGF-1-spiegels lager dan het 2,5^e percentiel voor leeftijd en geslacht, en
- voldoende GH (groeihormoon)
- uitsluiting van secundaire vormen van IGF-1-deficiëntie, zoals ondervoeding, hypopituitarisme, hypothyreoïdie of chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden.

Ernstige primaire IGFD omvat patiënten met mutaties in de GH-receptor (GHR) en de post-GHR-signaalroute en met IGF-1-gendefecten; aangezien deze patiënten niet GH-deficiënt zijn, kan niet worden verwacht dat zij adequaat op behandeling met exogeen GH reageren. In sommige gevallen, waar nodig geacht, kan de arts beslissen om de diagnose te ondersteunen middels het uitvoeren van een IGF-1 generatietest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met mecasermine dient onder leiding te staan van artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en de behandeling van patiënten met groeistoornissen.

Dosering

De dosering dient per patiënt individueel te worden aangepast. De aanbevolen startdosering mecasermine bedraagt 0,04 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags toegediend als subcutane injectie. Indien er gedurende ten minste één week geen significante bijwerkingen optreden, kan de dosis in stappen van 0,04 mg/kg worden opgevoerd tot de maximale dosering van 0,12 mg/kg tweemaal daags. Doseringen hoger dan 0,12 mg/kg tweemaal daags mogen niet worden overschreden, omdat dit het risico op neoplasie kan verhogen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Wanneer de patiënt de aanbevolen dosis niet goed kan verdragen, kan een lagere dosis worden overwogen. Het succes van de behandeling dient te worden beoordeeld op basis van de lengtegroeisnelheid. De laagste dosering die wordt geassocieerd met aanzienlijke groeitoenames op een individuele basis bedraagt 0,04 mg/kg tweemaal daags.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mecasermine bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom is dit geneesmiddel niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Speciale populaties

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek van mecasermine bij kinderen met een verminderde leverfunctie, in deze specifieke populatie van ernstige primaire IGFD-patiënten. Het is aanbevolen om de dosis per patiënt individueel aan te passen, zoals beschreven onder 'Dosering'.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek van mecasermine bij kinderen met een verminderde nierfunctie, in deze specifieke populatie van ernstige primaire IGFD-patiënten. Het is aanbevolen om de dosis per patiënt individueel aan te passen, zoals beschreven onder 'Dosering'.

Wijze van toediening

INCRELEX dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend als subcutane injectie. Als bij aanbevolen doses ondanks gebruik van voldoende voedsel een hypoglykemie ontstaat, dan dient de dosis te worden verlaagd. Als de patiënt om welke reden dan ook niet in staat is te eten, dan mag dit geneesmiddel niet worden toegediend.

Preprandiale glucosecontrole wordt aanbevolen bij de start van de behandeling en totdat een goed verdragen dosis vastgesteld is. Als frequente symptomen van hypoglykemie en/of ernstige hypoglykemie optreden, moet de bloedglucosecontrole worden voortgezet ongeacht de preprandiale toestand en indien mogelijk in geval van hypoglykemische symptomen.

De dosis mecasermine mag nimmer worden verhoogd om één of meer overgeslagen doses in te halen.

De injectieplaats dient te worden afgewisseld voor iedere injectie om lipohypertrofie te helpen voorkomen.

INCRELEX mag niet intraveneus toegediend worden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De oplossing moet helder zijn onmiddellijk nadat ze uit de koelkast gehaald wordt. Indien de oplossing troebel is of deeltjes bevat, mag deze niet geïnjecteerd worden.

INCRELEX dient met steriele wegwerpinjectiespuiten en -injectienaalden te worden toegediend. Het volume van de injectiespuiten dient zodanig klein te zijn dat de voorgeschreven dosis met redelijke nauwkeurigheid uit de injectieflacon kan worden opgezogen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

INCRELEX is gecontra-indiceerd voor kinderen en jongeren met actieve of vermoede neoplasie, of elke aandoening of medische geschiedenis die het risico op goedaardige of kwaadaardige neoplasie verhoogt.

De behandeling dient te worden gestaakt als er aanwijzingen voor neoplasie ontstaan.

Omdat INCRELEX benzylalcohol bevat, mag het niet aan premature baby's of aan neonaten worden gegeven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Goed- en kwaadaardige neoplasmata

Er is een hoger risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasie bij kinderen en jongeren tot 18 jaar behandeld met INCRELEX, doordat IGF-1 een rol speelt in het ontstaan en verloop van goedaardige en kwaadaardige tumoren.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van zowel goedaardige als kwaadaardige neoplasmata bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die behandeld werden met INCRELEX. Deze gevallen omvatten uiteenlopende maligniteiten en ook zeldzame maligniteiten die gewoonlijk niet bij kinderen worden waargenomen (zie rubriek 4.8). Het hogere risico op neoplasie kan hoger zijn bij patiënten die INCRELEX krijgen voor niet-goedgekeurd gebruik of bij hogere dan de aanbevolen doses. De huidige kennis van de biologische kenmerken van IGF-1 wijst erop dat IGF-1 een rol speelt bij maligniteiten in alle organen en weefsels. Artsen dienen daarom alert te zijn bij alle symptomen van mogelijke maligniteiten.

Bij de ontwikkeling van goedaardige of kwaadaardige neoplasie moet de behandeling met INCRELEX beslist worden stopgezet en moet passende gespecialiseerde medische zorg gezocht te worden.

Mecasermine is geen substituuut voor GH-behandeling.

Mecasermine mag niet worden gebruikt voor groeibevordering bij patiënten met gesloten epifysaire schijven.

Mecasermine dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend omdat het insulineachtige hypoglykemische effecten kan hebben. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan jonge kinderen, kinderen met een hypoglykemie in de anamnese en kinderen met een onregelmatig eetpatroon. De patiënt dient in de 2 à 3 uur na toediening van de dosis risicovolle bezigheden te vermijden, in het bijzonder bij de start van de mecaserminebehandeling, totdat een goed verdragen dosis van INCRELEX vastgesteld is. Als iemand met een ernstige hypoglykemie bewusteloos is of anderszins niet in staat is op normale wijze voedsel in te nemen, kan een injectie glucagon nodig zijn. Mensen met een voorgeschiedenis van ernstige hypoglykemie dienen glucagon bij de hand te hebben. Wanneer INCRELEX voor het eerst wordt voorgeschreven, dient de arts de ouders voorlichting te geven over de klachten, symptomen en behandeling van hypoglykemie, met inbegrip van het injecteren van glucagon.

Het kan nodig zijn de dosis van insuline en/of andere glucoseverlagende geneesmiddelen te verlagen bij diabetespatiënten die dit geneesmiddel gebruiken.

Bij alle patiënten wordt aanbevolen een echocardiogram te maken voordat met mecasermine wordt begonnen. Bij patiënten bij wie de behandeling wordt gestaakt, dient eveneens een echocardiogram te worden gemaakt. Patiënten met afwijkingen op het echocardiogram of met cardiovasculaire symptomen dienen regelmatig echocardiografisch te worden gecontroleerd.

Bij gebruik van dit geneesmiddel is melding gemaakt van hypertrofie van lymfoïde weefsel (bijvoorbeeld de tonsillen) gepaard gaande met complicaties als snurken, slaapapneu en chronische middenoorafsluiting. De patiënt dient periodiek te worden onderzocht; wanneer klinische symptomen worden gevonden, dienen dergelijke potentiële complicaties te worden uitgesloten of een passende behandeling te worden ingesteld.

Er is intracranieële hypertensie (IH) met papiloedeem, visusveranderingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken gerapporteerd bij met mecasermine behandelde patiënten, zoals dat ook gerapporteerd is bij therapeutische toediening van GH. De met IH geassocieerde klachten en symptomen verdwenen na het onderbreken van de toediening. Fundoscopisch onderzoek wordt aanbevolen bij aanvang en periodiek in de loop van de mecasermine-behandeling, en wanneer zich klinische symptomen voordoen.

Epifysiolyse van de heupkop (wat mogelijk kan leiden tot avasculaire necrose) en progressie van scoliose kunnen optreden bij patiënten die een snelle groei doormaken. Tijdens behandeling met mecasermine dient te worden gelet op deze aandoeningen en andere klachten en verschijnselen waarvan bekend is dat ze zich bij behandeling met GH in het algemeen kunnen voordoen. Elke patiënt, die mank gaat lopen of pijn in heupen of knieën krijgt, dient te worden onderzocht.

Tijdens postmarketingervaring bij patiënten behandeld met INCRELEX zijn gevallen van overgevoeligheid, urticaria, pruritus en erytheem gemeld. Deze zijn zowel systemisch als/of lokaal op de injectieplaats waargenomen. Een klein aantal gevallen indicatief voor anafylaxie, waarbij ziekenhuisopname vereist was, zijn gemeld.

Ouders en patiënten dienen te weten dat zich dergelijke reacties kunnen voordoen en dat als een systemische allergische reactie ontstaat, de behandeling moet worden onderbroken en onmiddellijk medische hulp moet worden ingeroepen.

De behandeling dient te worden heroverwogen als de patiënt na een jaar nog geen respons vertoont.

Mensen met een allergische reactie op geïnjecteerd IGF-1, mensen met onverwacht hoge IGF-1-bloedwaarden na een injectie of mensen die geen groeirespons vertonen zonder dat daarvoor een oorzaak is vastgesteld, hebben mogelijk een antilichaamrespons op geïnjecteerd IGF-1. Dit kan respectievelijk via productie van anti-IGF-1 IgE's, persisterende antilichamen of neutraliserende antilichamen. In dergelijke gevallen moeten instructies voor het testen op antilichamen overwogen worden.

Hulpstoffen

INCRELEX bevat 9 mg/ml benzylalcohol als conserveermiddel.

Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar oud.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Het is mogelijk dat de dosis insuline en/of andere hypoglykemische geneesmiddelen verminderd moet worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Contraceptie bij mannen en vrouwen

Voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een negatieve zwangerschapstest aanbevolen voorafgaand aan behandeling met mecasermine. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mecasermine bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van INCRELEX wordt afgeraden, aangezien er onvoldoende informatie is over de uitscheiding van mecasermine in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Mecasermine werd getest in een teratologiestudie bij ratten, waar het geen effecten had op de foetus bij doses tot 16 mg/kg (20 maal de maximum aanbevolen menselijke dosis (maximum recommended human dose; MRHD) op basis van de lichaamsoppervlakte) en in een teratologiestudie bij konijnen, waar het geen effecten had op de foetus bij een dosis van 0,5 mg/kg (2 maal de MRHD op basis van de lichaamsoppervlakte). Mecasermine heeft geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten bij gebruik van intraveneuze doses van 0,25, 1 en 4 mg/dag (tot 4 maal de klinische blootstelling aan de MRHD op basis van de AUC).

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten van mecasermine op het ongeboren kind. Daarom is onvoldoende medische informatie beschikbaar om te bepalen of er belangrijke risico's zijn voor een foetus. Er werd geen onderzoek verricht met mecasermine bij moeders die borstvoeding geven. INCRELEX mag niet gegeven worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Bij alle premenopauzale vrouwen die INCRELEX krijgen, is een negatieve zwangerschapstest en effectieve anticonceptie vereist.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

INCRELEX kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen in geval van een episode van hypoglykemie. Hypoglykemie is een zeer vaak voorkomende bijwerking.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gegevens over de bijwerkingen zijn afkomstig van een totaal van 413 patiënten uit klinische studies met IGFD, onder wie 92 patiënten met ernstige primaire IGFD. Er werden ook gegevens verzameld van postmarketingbronnen.

De in de klinische studies vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (44%), hypoglykemie (28%), braken (26%), hypertrofie op de toedieningsplaats (17%) en otitis media (17%).

Intracraniale hypertensie/verhoogde intracraniale druk kwam voor bij 4 (0,96%) van de patiënten in de klinische studies en bij behandelingsnaïeve patiënten van 7-9 jaar.

Tijdens klinische studies in andere indicaties bij in totaal ongeveer 300 patiënten werden meldingen ontvangen van plaatselijke en/of systemische overgevoeligheid bij 8% van de patiënten. Er waren ook

meldingen van systemische overgevoeligheid bij postmarketinggebruik, waarbij sommige gevallen wezen op anafylaxie. Er werden ook postmarketingmeldingen van lokale allergische reacties ontvangen.

Bij sommige patiënten kunnen ook antilichamen tegen mecasermine ontstaan. Er werd geen remming van de groei waargenomen als gevolg van de ontwikkeling van antilichamen.

Bijwerkingentabel

Tabel 1 bevat bijwerkingen die zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) in klinische onderzoeken voorkwamen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Andere bijwerkingen werden opgemerkt tijdens het gebruik van INCRELEX na goedkeuring. Omdat deze bijwerkingen op vrijwillige basis gemeld worden vanuit een populatie van onzekere omvang, kan hun frequentie (niet bekend) niet op betrouwbare wijze geschat worden.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Reacties waargenomen tijdens de klinische studies	Reacties waargenomen vanuit postmarketingomgeving
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Vaak</u> : Thymushypertrofie	
Immuunsysteemaandoeningen		<u>Niet bekend</u> : Systemische overgevoeligheid (anafylaxie, gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem, dyspneu) Lokale allergische reacties op de toedieningsplaats (pruritus, urticaria)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> : Hypoglykemie <u>Vaak</u> : Hypoglykemisch insult, hyperglykemie	
Psychische stoornissen	<u>Soms</u> : Depressie, nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> : Hoofdpijn <u>Vaak</u> : Convulsies, duizeligheid, tremor <u>Soms</u> : Goedaardige intracraniale hypertensie	
Oogaandoeningen	<u>Vaak</u> : Papiloedeem	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Zeer vaak</u> : Otitis media <u>Vaak</u> : Hypoacusis, oorpijn, vocht in het middenoor	
Hartaandoeningen	<u>Vaak</u> : Hartgeruis, tachycardie <u>Soms</u> : Cardiomegalie, ventrikelhypertrofie, mitralisinsufficiëntie, tricuspidalisinsufficiëntie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Vaak</u> : Slaapapneusyndroom, adenoïdhypertrofie, tonsilhypertrofie, snurken	
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> : Braken, bovenbuikpijn <u>Soms</u> : Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> : Huidhypertrofie, abnormale haarstructuur	<u>Niet bekend</u> : alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<u>Ze</u> er vaak: Artralgie, pijn in extremiteiten <u>Va</u> ak: Scoliose, myalgie	
Neoplasma,ta, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<u>Va</u> ak: Melanocytaire naevus	Niet bekend: goedaardige en kwaadaardige neoplasma,ta
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Va</u> ak: Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Ze</u> er vaak: Hypertrofie van de injectieplaats, blauwe plekken op de injectieplaats <u>Va</u> ak: Pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, hematoom op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, induratie van de injectieplaats, hemorragie op de injectieplaats, irritatie op de injectieplaats <u>Soms</u> : Huiduitslag op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, lipohypertrofie	
Onderzoeken	<u>Soms</u> : Gewichtstoename	
Chirurgische en medische verrichtingen	<u>Va</u> ak: Inbrengen oorbusjes	

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Neoplasma,ta

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van goedaardige en kwaadaardige neoplasma,ta bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die behandeld werden met INCRELEX. Deze gevallen betroffen uiteenlopende maligniteiten en ook zeldzame maligniteiten, die gewoonlijk niet bij kinderen worden waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.3).

Systemische/lokale overgevoeligheid

Klinische studie

Tijdens klinische studies in andere indicaties (bij in totaal ongeveer 300 patiënten) rapporteerde 8% van de patiënten een lokale en/of systemische overgevoelighedsreactie. Alle gevallen waren van lichte tot matige ernst en geen enkel geval was ernstig.

Postmarketingmeldingen

Systemische overgevoeligheid omvatte symptomen zoals anafylaxie, gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem en dyspneu. De symptomen indicatief voor anafylaxie omvatten urticaria, angio-oedeem en dyspneu. Sommige patiënten moesten gehospitaliseerd worden. Bij opnieuw toedienen traden de symptomen niet bij alle patiënten opnieuw op. Er waren ook meldingen van lokale allergische reacties op de injectieplaats. Het ging daarbij meestal om pruritus en urticaria.

Hypoglykemie

Van de 115 (28%) proefpersonen die één of meerdere episodes van hypoglykemie hadden, vertoonden 6 proefpersonen één- of meermaals een hypoglykemisch insult. Symptomatische hypoglykemie werd doorgaans vermeden door gebruik van een maaltijd of tussendoortje kort vóór of na toediening van INCRELEX.

Hypertrofie op de injectieplaats

Deze reactie kwam voor bij 71 (17%) proefpersonen uit de klinische studies en was doorgaans het gevolg van het niet regelmatig afwisselen van de injectieplaatsen. De toestand verdween bij afwisselen van de injectieplaats.

Tonsillaire hypertrofie

Dit werd vastgesteld bij 38 (9%) proefpersonen, met name tijdens de eerste 1 tot 2 jaar behandeling, met minder tonsillaire groei tijdens de daaropvolgende jaren.

Snurken

Dit kwam doorgaans voor tijdens het eerste behandelingsjaar en werd gemeld bij 30 proefpersonen (7%).

Intracraniele hypertensie/verhoogde intracraniele druk

Dit kwam voor bij 4 proefpersonen (0,96%); bij twee proefpersonen werd de behandeling met INCRELEX onderbroken en niet herstard; bij twee proefpersonen trad het voorval niet opnieuw op na herstarten van INCRELEX met een lagere dosis. Alle 4 proefpersonen herstelden zonder gevolgen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan tot hypoglykemie leiden.

Behandeling van een acute overdosis mecasermine dient gericht te zijn op bestrijding van hypoglykemische effecten. Er dient oraal glucose of voedsel te worden genuttigd. Als de overdosis tot bewustzijnsverlies leidt, kan intraveneuze glucose of parenterale glucagontoediening nodig zijn om de hypoglykemische effecten te keren.

Langdurige overdosering kan klachten en verschijnselen van acromegalie of gigantisme tot gevolg hebben. Overdosering kan leiden tot suprafysiologische IGF-1-waarden en kan het risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasmata verhogen.

In geval van een acute of chronische overdosis moet INCRELEX onmiddellijk worden stopgezet. Als INCRELEX opnieuw wordt gestart, mag de dosis de aanbevolen dagelijkse dosering niet overschrijden (zie rubriek 4.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC03.

Mecasermine is een humane insulineachtige groeifactor 1 (rhIGF-1), die met recombinant-DNA-technologie wordt geproduceerd. IGF-1 bestaat uit 70 aminozuren in een enkele keten met drie intramoleculaire disulfidebruggen en een molecuulgewicht van 7649 Dalton. De aminozuursequentie van het product is identiek aan de aminozuursequentie van endogene humane IGF-1. Het rhIGF-1-eiwit wordt gesynthetiseerd in bacteriën (*E. coli*), die gemodificeerd zijn door toevoeging van het gen voor humane IGF-1.

Werkingsmechanisme

Insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) is de belangrijkste hormonale mediator van lichaamsgroei. Onder normale omstandigheden bindt groeihormoon (GH) aan de GH-receptor in de lever en andere weefsels, en stimuleert het de synthese/secretie van IGF-1. In doelweefsels wordt de IGF-1-receptor type 1, die homoloog is aan de insulinerceptor, geactiveerd door IGF-1, wat tot intracellulaire signalen leidt. Deze signalen activeren meerdere processen, die tot lichaamsgroei leiden. De metabole activiteiten van IGF-1 zijn deels gericht op zodanige stimulering van de opname van glucose, vetzuren en aminozuren dat het metabolisme groeiende weefsels ondersteunt.

Farmacodynamische effecten

Van endogene humane IGF-1 zijn de volgende werkingen aangetoond:

Weefselgroei

Skeletgroei wordt bewerkstelligd in de epifysairschijven aan de uiteinden van groeiend bot. Groei en metabolisme van de cellen van epifysairschijven worden rechtstreeks door GH en IGF-1 gestimuleerd. Orgaangroei: behandeling van IGF-1-deficiënte ratten met rhIGF-1 resulteert in lichaams- en orgaangroei.

Celgroei: op de meeste typen cellen en weefsels zijn IGF-1-receptoren aanwezig. IGF-1 heeft mitogene werking die tot een verhoogd aantal cellen in het lichaam leidt.

Koolhydraatmetabolisme

IGF-1 onderdrukt de glucoseproductie in de lever, stimuleert perifeer glucosegebruik, en kan de bloedsuikerspiegel doen dalen en hypoglykemie veroorzaken.

IGF-1 heeft remmende effecten op de insulinesecretie.

Bot-/mineraalmetabolisme

Circulerende IGF-1 speelt een belangrijke rol bij het verkrijgen en handhaven van botmassa. IGF-1 verhoogt de botdichtheid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn vijf klinische onderzoeken (4 open-labelonderzoeken en 1 dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek) met INCRELEX uitgevoerd. Er werden tweemaal daags doses mecasermine, in het algemeen uiteenlopend van 60 tot 120 µg/kg, subcutaan toegediend aan 92 pediatrische proefpersonen met ernstige primaire IGFD. De patiënten werden voor de onderzoeken geworven op basis van hun extreem kleine gestalte, lage groeisnelheid, lage serum-IGF-1-concentratie en normale GH-secretie. Drieëntachtig (83) van de 92 patiënten waren naïef voor INCRELEX bij baseline en 81 patiënten voltooiden minstens één jaar behandeling met INCRELEX. De startwaarden van de 81 patiënten, die in de analyses van primaire en secundaire werkzaamheid in de gecombineerde onderzoeken werden geëvalueerd, waren (gemiddelde ± SD): chronologische leeftijd (in jaren): 6,8 ± 3,8; leeftijdsbereik (jaren): 1,7 tot 17,5; lengte (cm): 84,1 ± 15,8; lengte standaarddeviatiescore (SDS): -6,9 ± 1,8; lengtegroeisnelheid (cm/jr): 2,6 ± 1,7; lengtegroeisnelheid SDS: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1 SDS: -4,42 ± 2,0; en botleeftijd (in jaren): 3,8 ± 2,8. Van deze proefpersonen hadden er 72 (89%) het Laron-syndroomachtige fenotype, 7 (9%) GH-gendeleatie, 1 (1%) neutraliserende antilichamen tegen GH en 1 (1%) geïsoleerde genetische GH-deficiëntie. Zesenvestig (57%) proefpersonen waren van het mannelijke geslacht, 66 (81%) waren Kaukasisch. Vierenzeventig (91%) proefpersonen waren prepuberaal bij aanvang.

Tabel 2 bevat de jaarlijkse resultaten voor lengtegroeisnelheid, lengtegroeisnelheid SDS en lengte SDS tot 8 jaar. Van 75 proefpersonen waren gegevens van lengtegroeisnelheid van vóór de behandeling bekend. De lengtegroeisnelheid in een gegeven behandeljaar werd met gepaarde t-toetsen vergeleken met de lengtegroeisnelheden vóór de behandeling van dezelfde proefpersonen, die dat behandeljaar voltooiden. De lengtegroeisnelheden voor jaren 2 tot 8 bleven statistisch groter dan de baseline. Voor de 21 therapienaïeve personen met een bijna-volwassen lengte, was het gemiddelde (± SD) van het verschil tussen geobserveerde toename in lengte versus deze verwacht bij Laron-patiënten ongeveer 13 cm (± 8 cm) na een behandeling van gemiddeld 11 jaar.

Tabel 2: Jaarlijkse lengteresultaten per aantal INCRELEX-behandeljaren

	Pre-Tx	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5	Jaar 6	Jaar 7	Jaar 8
Lengtegroei snelheid (cm/jr)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Gemiddelde (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)
Gemiddelde (SD) voor verandering t.o.v. pre-Tx		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
P-waarde voor verandering t.o.v. pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Lengtegroei snelheid SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Gemiddelde (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)
Gemiddelde (SD) voor verandering t.o.v. pre-Tx		+5,2 (2,9)	+3,4 (2,4)	+3,3 (2,3)	+3,2 (2,1)	+3,2 (2,1)	+3,3 (2,0)	+3,0 (2,1)	+3,3 (2,7)
P-waarde voor verandering t.o.v. pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Lengte SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Gemiddelde (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)
Gemiddelde (SD) voor verandering t.o.v. pre-Tx		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
P-waarde voor verandering t.o.v. pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = vóór de behandeling; SD = standaarddeviatie; SDS = standaarddeviatiescore

[1] De P-waarden voor vergelijking met pre-Tx-waarden werden berekend met gepaarde t-testen.

Voor personen van wie de botleeftijd beschikbaar was minstens 6 jaar na aanvang van de behandeling, was de gemiddelde toename in botleeftijd vergelijkbaar met de gemiddelde toename van de chronologische leeftijd; bij deze patiënten blijkt er geen klinisch significante vooruitgang van de botleeftijd ten opzichte van de chronologische leeftijd te zijn.

De werkzaamheid is dosisafhankelijk. De dosis van 120 µg/kg subcutaan (SC) en tweemaal daags toegediend, was geassocieerd met de grootste groeirespons.

Van alle personen die geïnccludeerd werden voor de veiligheidsevaluatie (n=92), rapporteerde 83% van de personen minstens één bijwerking in de loop van de studies. Er was geen sterfgeval tijdens de studies. Geen enkele persoon zette de studies stop omwille van bijwerkingen.

Hypoglykemie was de meest frequent gemelde bijwerking en speciale aandacht moet besteed worden aan de maaltijden met betrekking tot de dosering.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute subcutane biologische beschikbaarheid van mecasermine bij proefpersonen met ernstige primaire IGFD is niet vastgesteld. De biologische beschikbaarheid van mecasermine na subcutane toediening aan gezonde proefpersonen is volgens de rapportage ongeveer 100%.

Distributie

In bloed wordt IGF-1 gebonden aan zes IGF-bindende eiwitten (IGFBP's), met ~80% gebonden als complex met IGFBP-3 en een zuurlabiele subeenheid. De concentratie IGFBP-3 is afgenomen bij proefpersonen met ernstige primaire IGFD, wat bij deze proefpersonen in een hogere IGF-1-klaring resulteert dan bij gezonde proefpersonen. Het totale IGF-1-distributievolume (gemiddelde $\pm$ SD) na subcutane toediening van INCRELEX aan 12 proefpersonen met ernstige primaire IGFD is geschat op 0,257 ($\pm$ 0,073) l/kg bij een mecaserminedosis van 0,045 mg/kg en wordt verwacht toe te nemen naarmate de dosis mecasermine hoger wordt. Er is beperkte informatie beschikbaar over de concentratie van ongebonden IGF-1 na toediening van INCRELEX.

Biotransformatie

Er is aangetoond dat IGF-1 zowel in de lever als de nieren wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

De gemiddelde terminale $t_{1/2}$ van de totale IGF-1 na eenmalige subcutane toediening van 0,12 mg/kg aan drie pediatrische proefpersonen met ernstige primaire IGFD is geschat op 5,8 uur. Klaring van de totale IGF-1 is omgekeerd evenredig aan serum-IGFBP-3-spiegels; de systemische klaring van de totale IGF-1 (CL/F) is bij 12 proefpersonen geschat op 0,04 l/u/kg bij 3 mg/l IGFBP-3.

Bijzondere populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van INCRELEX is niet onderzocht bij proefpersonen ouder dan 65 jaar.

Kinderen

De farmacokinetiek van INCRELEX is niet onderzocht bij proefpersonen jonger dan 12 jaar.

Geslacht

Bij adolescenten met primaire IGFD en bij gezonde volwassenen waren er geen duidelijke verschillen tussen mannen en vrouwen in de farmacokinetiek van INCRELEX.

Ras

Hierover is geen informatie beschikbaar.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij kinderen met nierfunctiestoornissen.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om vast te stellen wat het effect van leverfunctiestoornissen is op de farmacokinetiek van mecasermine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter, bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Reproductietoxiciteit

De reproductietoxiciteit is bij ratten en konijnen onderzocht na intraveneuze, maar niet na subcutane (de normale klinische toedieningsweg) toediening. Deze onderzoeken duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op vruchtbaarheid en zwangerschap, maar vanwege het verschil in toedieningsweg is niet duidelijk wat de relevantie van deze bevindingen is. Het placentaire transport van mecasermine is niet onderzocht.

Carcinogeen potentieel

Mecasermine is gedurende maximaal 2 jaar in doses van 0, 0,25, 1, 4 en 10 mg/kg/dag subcutaan toegediend aan Sprague Dawley-ratten. Bij mannelijke ratten werd een verhoogde incidentie van bijniermerghyperplasie en feochromocytoom waargenomen bij doses van 1 mg/kg/dag en hoger (≥ 1 keer de klinische blootstelling aan de maximale aanbevolen menselijke dosis [maximum recommended human dose, MRHD] op basis van de AUC), bij vrouwelijke ratten werd een verhoogde incidentie van bijniermerghyperplasie en feochromocytoom waargenomen bij alle doses ($\geq 0,3$ keer de klinische blootstelling bij de MRHD op basis van de AUC).

Bij mannelijke ratten werd een verhoogde incidentie van keratoacanthoom van de huid waargenomen bij doses van 4 en 10 mg/kg/dag (≥ 4 keer de blootstelling aan de MRHD op basis van de AUC). Bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werd een verhoogde incidentie van mammacarcinoom waargenomen bij dieren, die behandeld werden met 10 mg/kg/dag (7 keer de blootstelling aan de MRHD op basis van de AUC). In de carcinogenese-onderzoeken werd overmatige mortaliteit secundair aan door IGF-1 geïnduceerde hypoglykemie waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Natriumchloride
Polysorbaat 20
IJsazijn
Natriumacetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na opening

De chemische en fysische stabiliteit na eerste opening is aangetoond gedurende 30 dagen tussen 2°C en 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt kan het geneesmiddel na opening maximaal 30 dagen tussen 2°C en 8°C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml injectieflacon (type I glas) afgesloten met een stop (chloorbutyl/isopreen-polymeer) en een verzegeling (gekleurd plastic).

Elke injectieflacon bevat 4 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte is 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INCRELEX wordt geleverd als een oplossing voor meerdere toedieningen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/402/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 augustus 2007

Datum van laatste verlenging: 16 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER
UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET
WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk management plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient zich ervan te verzekeren, dat op het moment dat INCRELEX op de markt wordt gebracht, alle artsen die naar verwachting INCRELEX gaan voorschrijven, zijn voorzien van een "artseninformatiepakket" met de volgende inhoud:

- Productinformatie
- Informatie voor artsen over INCRELEX (informatiekaart, doseringsrichtlijnen en een dosiscalculator)
- Informatiepakket voor patiënten

De informatie voor artsen over INCRELEX moet de volgend specifieke elementen bevatten:

- Documentatie betreffende de diagnose van ernstige primaire IGF-1-deficiëntie. Voorlichting voor ouders over de klachten, symptomen en behandeling van hypoglykemie, met inbegrip van glucagoninjecties.
- Advies aan de ouders om het voordeel van INCRELEX af te wegen tegen het hogere risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasie.
- INCRELEX is gecontra-indiceerd in geval van actieve of vermoede neoplasie, of een aandoening of medische geschiedenis die het risico op goedaardige of kwaadaardige neoplasie verhoogt. De behandeling moet beslist worden stopgezet bij (eerste) tekenen van neoplasie.
- Documentatie van de beoordeling van de patiëntgeschiedenis en de risicofactoren voor maligniteit om ervoor te zorgen dat contra-indicaties worden uitgesloten.
- Informatie voor ouders, opdat zij de ontwikkeling van elk nieuwe gezwel of klachten en symptomen, die mogelijk verband houden met goedaardige of kwaadaardige neoplasie, zullen controleren en deze, bij het minste vermoeden, onmiddellijk aan een geschikte arts/zorgverlener zullen melden.
- Overdosering voorkomen door de aanwijzingen in de Samenvatting van de Productkenmerken strikt te volgen en eventuele overdoseringseffecten behandelen door de behandeling te stoppen of de dosis te verlagen.
- De oren, neus en keel van de patiënt dienen periodiek te worden onderzocht; wanneer klinische symptomen worden gevonden, dienen dergelijke potentiële complicaties te worden uitgesloten of dient een passende behandeling te worden ingesteld.
- Het uitvoeren van een routine-fundoscopisch onderzoek vóór aanvang van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling, of bij het optreden van klinische symptomen.
- Bij patiënten die snel groeien kan zich afglijden van de dijbeenkop ter hoogte van de groeischijf en progressie van scoliose voordoen. Deze aandoeningen dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met INCRELEX.
- Ouders en patiënten dienen erop te worden gewezen dat het optreden van systemische allergische reacties mogelijk is, en dat wanneer dit gebeurt de behandeling moet worden onderbroken en direct een arts moet worden geraadpleegd.
- Informatie over het verzamelen van gegevens over immunogeniciteit.

De informatie voor patiënten over INCRELEX moet de volgende informatie bevatten:

- INCRELEX dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend omdat het insulineachtige hypoglykemische effecten heeft.
- De klachten en symptomen van hypoglykemie. Instructies met betrekking tot de behandeling van hypoglykemie. Ouders en zorgverleners moeten altijd controleren of het kind een bron van suiker bij zich heeft. Instructies met betrekking tot het toedienen van glucagon in het geval dat een ernstige hypoglykemie optreedt.
- INCRELEX mag niet worden toegediend als de patiënt om welke reden dan ook niet in staat is om te eten. De dosis INCRELEX mag niet worden verdubbeld om één of meer overgeslagen doses in te halen.
- De patiënt dient in de 2 tot 3 uur na toediening van de dosis activiteiten met verhoogd risico (bijvoorbeeld zware lichamelijke inspanning) te vermijden, in het bijzonder bij de start van de INCRELEX-behandeling, totdat een goed verdragen dosis van INCRELEX is vastgesteld.
- De patiënten of ouders moeten onmiddellijk de betreffende behandelend arts/zorgverlener raadplegen zodra er een vermoeden is van een goedaardig of kwaadaardig neoplasie.

- Instructies met betrekking tot het veranderen en roteren van de injectieplaats voor elke injectie, om het ontwikkelen van lipohypertrofie te vermijden.
- Instructies om het begin of een verergering van snurken te melden; dit kan wijzen op een toename in groei van tonsillen en/of adenoïden na aanvang van de behandeling met INCRELEX.
- Het begin van ernstige hoofdpijn, wazig zien en daarmee gepaard gaande misselijkheid en braken dient aan de arts te worden gemeld.
- Het begin van mank lopen, heupklachten of pijn in de knieën moet altijd aan de arts worden gemeld, zodat de klachten kunnen worden beoordeeld.

Daarnaast zijn er doseringsrichtlijnen en een dosiscalculator voor gebruik door artsen en patiënten, die informatie bevatten over de individueel aangepaste dosisverhogingen, om het risico van medicatiefouten en hypoglykemie tot een minimum te beperken.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Niet-interventionele PASS (post-authorisation safety study): om de veiligheid op lange termijn te beoordelen van mecasermine, gestart in de vroege fase van de kindertijd en voortgezet tot in de volwassenheid, moet de vergunninghouder de resultaten van een niet-interventionele veiligheidsstudie (Global Increlex Patient Registry) uitvoeren en indienen.	N.v.t., de jaarlijkse onderzoeksverslagen zullen samen met de jaarlijkse herbeoordeling worden ingediend

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INCRELEX 10 mg/ml oplossing voor injectie.
mecasermine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 10 mg mecasermine.
Elke injectieflacon bevat 40 mg mecasermine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel: benzylalcohol, natriumchloride, polysorbaat 20, ijsazijn, natriumacetaat en water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
Eén injectieflacon van 4 ml voor meermalig gebruik.
40 mg/4 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na openen 30 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/402/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

INCRELEX

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

INCRELEX 10 mg/ml injectie
mecasermine
sc

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/4 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

INCRELEX 10 mg/ml oplossing voor injectie mecasermine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is INCRELEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is INCRELEX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- INCRELEX is een vloeistof met mecasermine. Dat is een kunstmatige insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), die gelijk is aan het IGF-1 dat uw lichaam aanmaakt.
- Het wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar oud die erg klein zijn voor hun leeftijd doordat hun lichaam niet genoeg IGF-1 aanmaakt. Deze aandoening heet primaire IGF-1-deficiëntie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft momenteel een tumor of gezwel, ongeacht of het goedaardig of kwaadaardig is.
- U heeft kanker gehad.
- U heeft een aandoening die het risico op kanker kan verhogen.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Bij premature baby's of pasgeborenen, omdat het benzylalcohol bevat.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er is een hoger risico op tumoren en gezwellen (zowel goedaardig als kwaadaardig) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die behandeld worden met dit middel. Raadpleeg onmiddellijk uw arts bij elk teken van een nieuw gezwel, huidletsel of een onverwacht verschijnsel tijdens of na de behandeling, aangezien mecasermine een rol kan spelen bij de ontwikkeling van kanker.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u een gebogen wervelkolom heeft (scoliose). In dat geval moet u worden gecontroleerd op verergering van de scoliose.
- als u mank gaat lopen of pijn krijgt in een heup of knie.
- als u vergrote amandelen heeft (tonsilhypertrofie). In dat geval moet u regelmatig worden onderzocht.
- als u verschijnselen van verhoogde druk in de hersenen (intracraniële hypertensie) heeft, zoals veranderingen in het gezichtsvermogen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken. Neem in dat geval contact op met uw arts voor advies.
- als u een plaatselijke reactie op de injectieplaats of een algemene allergische reactie op dit middel heeft. Bel zo snel mogelijk uw arts als u plaatselijke huiduitslag krijgt. Roep onmiddellijk medische hulp in als u een algemene allergische reactie (netelroos, moeite met ademen, zwakte of flauwvallen en een algemeen gevoel van onwel zijn) krijgt.
- als u niet meer groeit (de groeischijven van de beenderen zijn gesloten). In dit geval kan dit middel u niet helpen groeien en mag het niet gebruikt worden.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Het gebruik van dit geneesmiddel is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 2 jaar en wordt daarom bij die kinderen niet aangeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast INCRELEX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel uw arts vooral als u insuline of andere geneesmiddelen tegen suikerziekte (diabetes) gebruikt. Het kan zijn dat de dosering van deze geneesmiddelen aangepast moet worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een negatieve zwangerschapstest aanbevolen voorafgaand aan de behandeling met mecasermine. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

De behandeling met mecasermine moet worden gestaakt als u zwanger wordt.

Mecasermine mag niet worden toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mecasermine kan een te lage bloedsuikerspiegel veroorzaken (zeer vaak voorkomende bijwerking, zie rubriek 4) die de rijvaardigheid en het bedienen van machines kan verstoren, omdat het mogelijk is dat u zich dan minder goed kunt concentreren of dat uw reactievermogen vermindert.

U dient in de 2 tot 3 uur na toediening van de dosis risicovolle bezigheden (bijvoorbeeld autorijden) te vermijden, in het bijzonder bij de start van de behandeling met dit middel, totdat een dosis is vastgesteld waarbij geen bijwerkingen optreden die deze activiteiten gevaarlijk maken.

INCRELEX bevat benzylalcohol en natrium

INCRELEX bevat benzylalcohol als conserveermiddel, wat giftige en allergische reacties kan veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is 0,04 tot 0,12 mg/kg lichaamsgewicht van de patiënt, tweemaal daags toegediend. Zie de ‘Gebruiksaanwijzing’ aan het eind van deze bijsluiter.

Injecteer dit middel net onder uw huid vlak vóór of na een maaltijd of tussendoortje omdat het, net zoals insuline, de bloedsuikerspiegel kan doen dalen (zie hypoglykemie in rubriek 4). Geef uzelf geen dosis van dit middel als u om welke reden dan ook niet kan eten. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Gebruik de volgende dosis zoals gewoonlijk, met een maaltijd of tussendoortje.

Injecteer dit middel net onder de huid van de bovenarm, het bovenbeen (dij), de buik of de billen. Geef elke volgende injectie op een andere injectieplaats. Geef de injectie nooit in een ader of een spier.

Gebruik dit middel alleen als de vloeistof er helder en kleurloos uit ziet.

Behandeling met mecasermine is een langdurige behandeling. Vraag uw arts om nadere informatie.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Net zoals insuline kan mecasermine uw bloedsuikergehalte doen dalen (zie hypoglykemie in rubriek 4).

Als er meer dan de aanbevolen hoeveelheid van dit middel is ingespoten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Een acute overdosis kan tot hypoglykemie (een te lage bloedsuikerspiegel) leiden.

Behandeling van een acute overdosis mecasermine moet gericht zijn op behandeling van de te lage bloedsuikerspiegel. Er moeten suikerhoudende vloeistoffen of voedingsmiddelen worden genuttigd. Als de patiënt niet wakker of helder genoeg is om suikerhoudende vloeistoffen te drinken, dan kan een injectie glucagon in de spier nodig zijn om de te lage bloedsuikerspiegel te herstellen. Uw arts of verpleegkundige legt u uit hoe u een injectie glucagon moet geven.

Bij langdurige overdosering kunnen bepaalde lichaamsdelen te groot worden (bijvoorbeeld handen, voeten, onderdelen van het gelaat) of kan het gehele lichaam te hard groeien. Als u langdurige overdosering vermoedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u een dosis heeft overgeslagen, dan mag u niet de volgende dosis ter compensatie verhogen. Gebruik de volgende dosis zoals gewoonlijk, met een maaltijd of tussendoortje.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Een onderbreking of het te vroeg beëindigen van de behandeling met mecasermine kan het succes van de groeibehandeling verstoren. Vraag uw arts om advies voordat u de behandeling stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u last van bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De vaakst voorkomende bijwerkingen met mecasermine zijn: laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie), braken, reacties op de injectieplaats, hoofdpijn en middenoorinfecties. Er werden ook ernstige allergische reacties gemeld met dit middel. Indien u last krijgt van een van deze bijwerkingen, volg dan het advies dat hieronder voor ieder van deze bijwerkingen wordt gegeven.

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Kwaadaardige en goedaardige tumoren

Er werd een toename gemeld in zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren bij patiënten behandeld met dit middel. Het risico op dergelijke tumoren kan hoger zijn als dit middel gebruikt wordt bij andere aandoeningen dan die vermeld in rubriek 1 of als het gebruikt wordt bij hogere doses dan aanbevolen in rubriek 3.

Ernstige allergische reacties (anafylaxie)

Er waren meldingen van galbulten/netelroos over het hele lichaam, moeilijk ademen, duizeligheid, gezwollen gezicht en/of keel na gebruik van mecasermine. Stop onmiddellijk met dit middel en roep dringende medische hulp in als u een ernstige allergische reactie krijgt.

Ook plaatselijke allergische reacties ter hoogte van de toedieningsplaats (jeuk, galbulten/netelroos) werden gemeld.

Haaruitval (alopecia)

Haaruitval is ook gemeld na het gebruik van mecasermine.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

Laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie)

Mecasermine kan het bloedsuikergehalte doen dalen. Teken van een laag bloedsuikergehalte zijn: duizeligheid, moeheid, rusteloosheid, honger, prikkelbaarheid, concentratiestoornissen, zweten, misselijkheid en een snelle of onregelmatige hartslag.

Een veel te lage bloedsuikerspiegel kan bewusteloosheid, epileptische aanvallen of overlijden tot gevolg hebben. Stop onmiddellijk met dit middel en roep dringende medische hulp in als u toevallen/stuipen krijgt of als u het bewustzijn verliest.

Als u dit middel gebruikt, dan dient u activiteiten met een verhoogd risico (zoals zware lichamelijke inspanning) in de 2 tot 3 uur na de injectie te vermijden, in het bijzonder bij de start van de behandeling met dit middel.

Voordat de behandeling met dit middel begint, zal uw arts u uitleggen hoe een lage bloedsuikerspiegel moet worden behandeld. Voor het geval er verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel ontstaan, moet u altijd iets bij zich hebben waar suiker in zit, zoals sinaasappelsap, glucosegel, snoep of melk. Als u bij een veel te lage bloedsuikerspiegel niet reageert en geen suikerhoudende vloeistof kan drinken, dan moet u een injectie glucagon krijgen. Uw arts of verpleegkundige zal u uitleggen hoe die injectie moet worden gegeven. Als glucagon wordt geïnjecteerd, dan zorgt het ervoor dat uw bloedsuikerspiegel weer gaat stijgen. Het is belangrijk dat u evenwichtig samengestelde voeding

gebruikt, met naast de suikerhoudende voedingsmiddelen ook voedingsmiddelen met eiwitten en vetten, zoals vlees(waren) en kaas.

Uw bloedsuiker (glucose) moet vóór elke maaltijd aan de vingertoppen worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling en totdat een goed verdragen dosis is vastgesteld. Als u erg vaak last heeft van verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel of een veel te lage bloedsuikerspiegel, dan moet de controle van de bloedsuikerspiegel worden voortgezet ongeacht de eetconditie en zo mogelijk bij verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel.

Hypertrofie op de injectieplaats (weefselverdikking op de inspuitplek) en blauwe plekken

Reacties op de injectieplaats kunnen worden vermeden door elke keer op een andere plaats te injecteren (afwisselen van de injectieplaats).

Spijsverteringsstelsel

Braken en pijn in de bovenbuik zijn voorgekomen tijdens behandeling met mecasermine.

Infecties

Middenoorinfecties werden waargenomen bij kinderen die behandeld werden met mecasermine.

Skeletspierstelsel

Gewrichtspijn en pijn in de ledematen zijn voorgekomen tijdens de behandeling met mecasermine.

Zenuwstelsel

Hoofdpijn is voorgekomen tijdens de behandeling met mecasermine.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

Stuipen

Er werden stuipen waargenomen tijdens de behandeling met mecasermine.

Er waren ook meldingen van duizeligheid en beven tijdens de behandeling met mecasermine.

Hartafwijkingen

Een snelle hartslag en abnormale hartgeluiden zijn gemeld tijdens de behandeling met mecasermine.

Verhoogde bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)

Tijdens de behandeling met mecasermine werd ook een verhoogde bloedsuikerspiegel waargenomen.

Vergrote keel-/neusamandelen

Door mecasermine kunnen uw keel-/neusamandelen groter worden. Enkele verschijnselen van vergrote keel-/neusamandelen zijn: snurken, moeite met ademen of slikken, slaapapneu (een aandoening waarbij de ademhaling tijdens de slaap eventjes stopt) of vocht in het middenoor, evenals oorinfecties. Slaapapneu kan overdag overmatige slaperigheid veroorzaken. Neem contact op met uw arts als u last heeft van deze verschijnselen. De arts dient uw keel-/neusamandelen regelmatig te controleren.

Vergrote zwezerik (thymus)

Een vergrote zwezerik (een apart orgaan van het immuunsysteem) werd waargenomen bij behandeling met mecasermine.

Papiloedeem (zwelling van de blinde vlek)

De arts of opticien kan een zwelling van de achterkant van het oog (door verhoogde druk in de hersenen) vaststellen bij behandeling met mecasermine.

Hypoacusis (gehoorverlies)

Hypoacusis (gehoorverlies), oorpijn en vocht in het middenoor kan waargenomen worden bij behandeling met mecasermine. Vertel het aan uw arts wanneer u gehoorproblemen ondervindt.

Verergering van scoliose (veroorzaakt door snelle groei)

Als u scoliose heeft, moet u regelmatig worden gecontroleerd op een toenemende kromming van de wervelkolom. Pijn in de spieren werd eveneens gezien bij behandeling met mecasermine.

Voortplantingsstelsel

Vergrote borsten zijn waargenomen bij behandeling met mecasermine.

Spijsverteringsstelsel

Buikpijn is waargenomen bij behandeling met mecasermine.

Veranderingen van huid en haar

Huidverdikking, moedervlekjes en ongewone structuur van het haar zijn waargenomen bij de behandeling met mecasermine.

Reacties op de injectieplaats

De volgende reacties werden gemeld tijdens behandeling met dit middel: pijn, irritatie, bloeding, bloeditstorting/blauwe plekken, roodheid en verharding. Reacties op de injectieplaats kunnen worden vermeden door elke keer op een andere plaats te injecteren (afwisselen van de injectieplaats).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers)

Gestegen hersendruk (intracranieële hypertensie)

Dit middel kan soms een tijdelijke stijging van de druk binnenin de hersenen veroorzaken. De verschijnselen van deze intracranieële hypertensie zijn: veranderingen in het gezichtsvermogen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken. Vertel uw arts onmiddellijk als u een van deze verschijnselen vertoont. Uw arts kan dan controleren of u lijdt aan intracranieële hypertensie. Als dat het geval is, kan uw arts beslissen tijdelijk de dosis te verminderen of de behandeling met mecasermine te onderbreken. Mecasermine mag opnieuw worden gestart nadat deze fase voorbij is.

Hartstoornissen

Bij sommige patiënten die behandeld werden met mecasermine wees echografisch onderzoek van het hart (echocardiogram) op een vergroting van de hartspier en afwijkingen van de hartklepfunctie. Uw arts kan een echocardiogram uitvoeren vóór, tijdens en na de behandeling met mecasermine.

Reacties op de injectieplaats

Reacties met inbegrip van huiduitslag, zwelling en vetknobbeltjes werden gemeld tijdens behandeling met dit middel. Reacties op de injectieplaats kunnen worden vermeden door elke keer op een andere plaats te injecteren (afwisselen van de injectieplaats).

Gewichtstoename

Gewichtstoename werd waargenomen tijdens de behandeling met mecasermine.

Andere bijwerkingen die soms bij behandeling met mecasermine werden waargenomen, zijn depressie en nervositeit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening mag de injectieflacon niet langer dan 30 dagen tussen 2°C en 8°C worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mecasermine. Eén ml bevat 10 mg mecasermine. Elke injectieflacon bevat 40 mg mecasermine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: benzylalcohol, natriumchloride, polysorbaat 20, ijsazijn, natriumacetaat en water voor injectie (zie rubriek 2 “INCRELEX bevat benzylalcohol en natrium”).

Hoe ziet INCRELEX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

INCRELEX is een kleurloze tot lichtgele en heldere tot licht opaalachtige oplossing voor injectie, geleverd in een glazen injectieflacon, die met een stop en een verzegeling is afgesloten. De injectieflacon bevat 4 ml oplossing.

Verpakking met 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България
Biomapas UAB

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā

Tel: +370 37 366307

Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.

Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma Lietuvos filialas

Lietuva

Tel. + 370 37 337854

Hrvatska

Biomapas Zagreb d.o.o.,

Tel: +385 17 757 094

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Sverige/Ruotsi/Svíþjóð

Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

Ipsen Pharma SAS Magyarországi

Tel: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH

Deutschland

Tel.: +49 89 262043289

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.

Tel: + 31 23 55 41 600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ

Tel: +372 6015540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.

Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma S.A.

Tel: + 34 936 858 100

Slovenija

Biomapas UAB

Tel: +370 37 366307

France

Ipsen Pharma

Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka

Tel: + 420 242 481 821

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited

Ireland

Tel: +44(0)1753 627777

România

Ipsen Pharma

România

Tel/Тел.: + 40 (021) 231 27 20

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

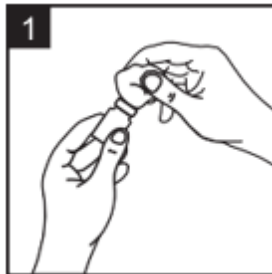
Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

GEBRUIKSAANWIJZING

INCRELEX dient met steriele wegwerpinjectiespuiten en -injectienaalden te worden toegediend. Deze kunt u verkrijgen bij uw arts, apotheker of verpleegkundige. Het volume van de injectiespuiten dient zodanig klein te zijn dat de voorgeschreven dosis met redelijke nauwkeurigheid uit de injectieflacon kan worden opgezogen.

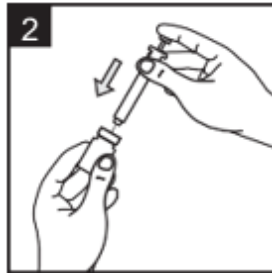
Klaarmaken van de dosis

1. Was uw handen voordat u de INCRELEX-injectie gaat klaarmaken.
2. Gebruik elke keer dat u een dosis toedient een nieuwe wegwerpnaald en -injectiespuit. Gebruik de injectiespuiten en -naalden maar één keer. Gooi ze op de juiste manier weg in een scherpafvalcontainer (zoals een verzamelbak voor gevaarlijk biologisch afval), een harde plastic fles (bijvoorbeeld een afwasmiddelfles) of een metalen bus (bijvoorbeeld een leeg koffieblik). Naalden en spuiten mogen **nooit** met anderen worden gedeeld.
3. Controleer de vloeistof om er zeker van te zijn dat deze helder en kleurloos is. Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum (die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum). Niet gebruiken als de vloeistof troebel is of als u deeltjes ziet. Als een injectieflacon bevroren is (geweest), moet de injectieflacon op de juiste manier worden weggegooid. Vraag uw apotheker wat u moet doen met geneesmiddelen die u niet meer gebruikt.
4. Als u een nieuwe injectieflacon gebruikt, verwijder dan de beschermdop. Verwijder de rubber stop niet.
5. Veeg de rubber stop van de injectieflacon af met een alcoholdoekje om te voorkomen dat de injectieflacon wordt besmet met ziektekiemen, die binnen kunnen dringen wanneer vaker een naald in de injectieflacon wordt gestoken (zie afbeelding 1).



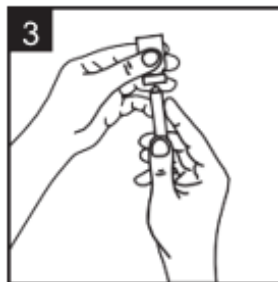
Afbeelding 1:
Bovenkant afvegen
met alcohol

6. Trek, voordat u de naald in de injectieflacon steekt, de zuiger van de injectiespuit terug tot er net zo veel lucht in de injectiespuit opgezogen is als de voorgeschreven dosis groot is. Steek de naald door de rubber stop van de injectieflacon en druk de zuiger in zodat de lucht in de injectieflacon wordt gespoten (zie afbeelding 2).



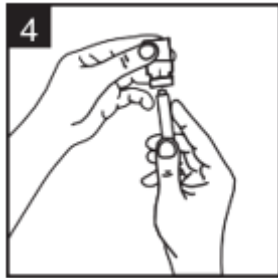
Afbeelding 2:
Spuut lucht in de
injectieflacon

7. Laat de naald met de injectiespuit eraan in de injectieflacon zitten en draai het geheel om. Houd de injectiespuit en de injectieflacon stevig vast (zie afbeelding 3).

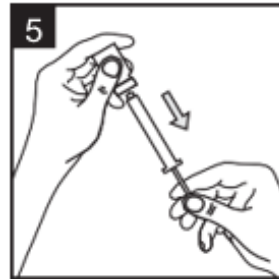


Afbeelding 3:
Klaarmaken voor opzuigen

8. Zorg ervoor dat de punt van de naald zich in de vloeistof bevindt (zie afbeelding 4). Trek de zuiger zover terug dat de juiste dosis in de injectiespuit wordt opgezogen (zie afbeelding 5).

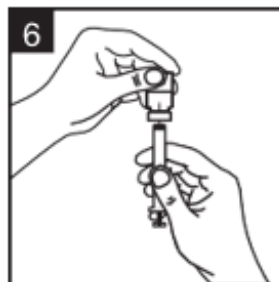


Afbeelding 4:
Punt van de naald in
de vloeistof



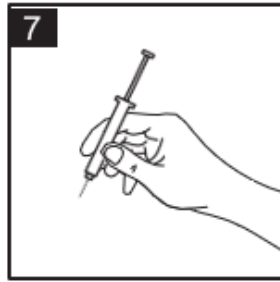
Afbeelding 5: De
juiste dosis opzuigen

9. Controleer of er luchtbelletjes in de injectiespuit zitten voordat u de naald uit de injectieflacon trekt. Als er luchtbelletjes in de injectiespuit zitten, houd de injectieflacon en de injectiespuit met de naald dan rechtop en tik tegen de zijkant van de injectiespuit tot alle luchtbelletjes naar boven zijn gedreven. Druk de zuiger omhoog en spuit de luchtbelletjes naar buiten; zuig daarna weer vloeistof op tot u de juiste dosis in de injectiespuit heeft (zie afbeelding 6).



Afbeelding 6: Luchtbelletjes
verwijderen en de injectiespuit
bijvullen

10. Trek de naald uit de injectieflacon en breng opnieuw de beschermdop aan. Zorg ervoor dat de naald niets aanraakt. U bent nu klaar om te injecteren (zie afbeelding 7).

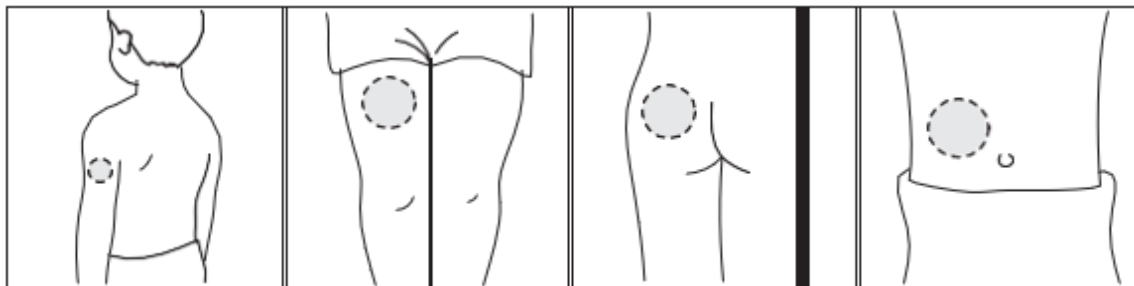


Afbeelding 7: Klaar om te injecteren

Het injecteren van de dosis:

Injecteer INCRELEX op de manier die u uitgelegd is door uw arts. Geef de injectie niet als u niet vlak vóór of na de injectie kunt eten.

1. Stel vast waar u wilt injecteren: de bovenarm, de dij, de bil of de buik (zie hieronder). Elke volgende injectie moet op een andere plaats worden toegediend (rotatieschema), om te voorkomen dat er een ophoping van vetweefsel onder uw huid (lipohypertrofie) ontstaat door herhaalde injecties op dezelfde plaats.



Bovenarm

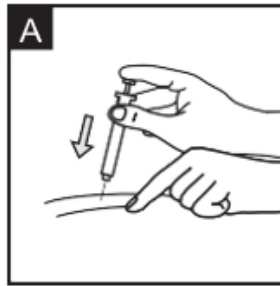
Dij

Bil

Buik

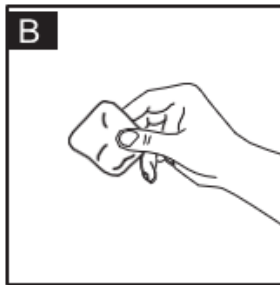
2. Maak de huid op de injectieplaats schoon met alcohol of water en zeep. De injectieplaats moet droog zijn voordat u de injectie toedient.

3. Trek de huid iets omhoog. Steek de naald in de huid op de manier die uw arts u heeft laten zien. Laat de huid los (zie afbeelding A).



Afbeelding A: De huid iets optrekken en op de uitgelegde manier injecteren

4. Druk de zuiger van de injectiespuit langzaam helemaal in en zorg ervoor dat alle vloeistof wordt ingespoten. Trek de naald recht naar buiten en druk enkele seconden zachtjes met een gaasje of een watje op de plaats, waar u zich geïnjecteerd heeft. **Niet over dit gebied wrijven** (zie afbeelding B).



Afbeelding B: Drukken (niet wrijven) met een gaasje of een watje

5. Houd u aan de instructies van uw arts voor het weggooien van de naald en de injectiespuit. Doe de dop niet terug op de injectiespuit. De gebruikte naald en injectiespuit moeten in een scherpafvalcontainer, een harde plastic fles (bijvoorbeeld een afwasmiddelfles) of een metalen bus (bijvoorbeeld een leeg koffieblik) worden weggegooid. Deze containers moeten op de juiste wijze worden afgesloten en afgevoerd zoals uw arts het u heeft uitgelegd.