

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

INCRELEX 10 mg/ml, injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 10 mg mekasermínu*.

Každá liekovka s objemom 4 ml obsahuje 40 mg mekasermínu*.

*Mekasermín je rekombinantný ľudský inzulínu podobný rastový faktor-1 (IGF-1) odvodený z DNA, produkovaný baktériou *Escherichia coli*.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml obsahuje 9 mg benzylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Bezfarebná až svetložltá a číra až slabo opaleskujúca kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na dlhodobú liečbu poruchy rastu u detí a dospelých od 2 do 18 rokov s potvrdenou ťažkou primárnou deficienciou inzulínu podobného rastového faktora-1 (primárna IGFD).

Ťažkú primárnu IGFD definuje:

- skóre štandardnej odchýlky pre výšku $\leq -3,0$ a
- bazálne hladiny IGF-1 menšie ako 2,5. percentil pre vek a pohlavie a
- nedostatok GH a
- vylúčenie sekundárnych foriem deficiencie IGF-1, ako napríklad zlého stavu výživy, hypopituitarizmu, hypotyreodizmu alebo chronickej liečby farmakologickými dávkami protizápalových steroidov.

Ťažká primárna IGFD sa týka pacientov s mutáciami na receptore pre GH (GHR), signalizačným mechanizmom po GHR a defektmi génu IGF-1; ide o pacientov, ktorí netrpia nedostatkom GH a preto nemožno očakávať, že budú primerane reagovať na liečbu s exogénnym GH. V nevyhnutných prípadoch, lekár môže napomôcť diagnostike vykonaním generačného testu IGF-1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu mekasermínom musí usmerňovať lekár so skúsenosťami v diagnostikovaní a manažmente pacientov s poruchami rastu.

Dávkovanie

Dávka sa musí určiť individuálne pre každého pacienta. Odporúčaná začiatková dávka mekasermínu je 0,04 mg/kg telesnej váhy dvakrát denne vstreknutím podkožne. V prípade, že sa nevyskytnú významné nežiaduce účinky po dobu najmenej jedného týždňa, môže sa zvyšovať v prírastkoch po 0,04 mg/kg na maximálnu dávku 0,12 mg/kg podávanú dvakrát denne. Dávky vyššie ako 0,12 mg/kg dvakrát denne sa nemajú presiahnuť, pretože to môže zvýšiť riziko neoplázie (pozri časť 4.3, 4.4 a 4.8).

Ak odporúčaná dávka nie je pacientom tolerovaná, odporúča sa znížiť dávkovanie. Úspech liečby je možné ovplyvniť stanovením vyššieho dávkovania. Najnižšia dávka, pri ktorej bol zreteľný výrazný nárast výšky na individuálnom základe je 0,04 mg/kg dvakrát denne (BID).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť mekasermínu neboli stanovené u detí mladších ako 2 roky (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje. Tento liek sa preto neodporúča deťom mladším ako 2 roky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Údaje, týkajúce sa farmakokinetiky mekasermínu u detí s poškodením pečene sú k dispozícii iba v obmedzenom množstve, vzhľadom na túto špecifickú populáciu pacientov s ťažkou primárnou IGFD. Odporúča sa nastaviť dávku každému pacientovi individuálne, ako je popísané v dávkovaní.

Porucha funkcie obličiek

Údaje, týkajúce sa farmakokinetiky mekasermínu u detí s poškodením obličiek sú k dispozícii iba v obmedzenom množstve, vzhľadom na túto špecifickú populáciu pacientov s ťažkou primárnou IGFD. Odporúča sa nastaviť dávku každému pacientovi individuálne, ako je popísané v dávkovaní.

Spôsob podávania

INCRELEX sa musí podávať subkutánnou injekciou krátko pred alebo po jedle či malom občerstvení. Ak pri odporúčaných dávkach dôjde k hypoglykémii aj napriek primeranému príjmu potravy, dávku je potrebné znížiť. Ak pacient z nejakého dôvodu nedokáže prijímať potravu, liek sa musí prestať podávať. Dávka mekasermínu sa nikdy nesmie zvýšiť tak, aby pokryla jednu alebo niekoľko vynechaných dávok.

Preprandiálne monitorovanie glukózy sa odporúča na začiatku liečby a dovtedy, kým sa nestanoví dobre tolerovaná dávka. Ak sa vyskytnú časté príznaky hypoglykémie alebo závažnej hypoglykémie, monitorovanie glukózy v krvi má pokračovať bez ohľadu na stav pred jedlom a ak je to možné, v prípade príznakov hypoglykémie.

Miesta podania injekcie sa musia pri každom podaní meniť, aby sa predišlo lipohypertrofii.

INCRELEX sa nesmie podávať intravenózne.

Opatrenia, ktoré majú byť prijaté pred manipuláciou alebo podaním lieku

Roztok má byť čistý bezprostredne po vybratí z chladničky. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje častice, nesmie sa aplikovať.

Liek INCRELEX sa podáva pomocou sterilných jednorazových injekčných striekačiek a injekčných ihlích. Injekčné striekačky musia mať dostatočne malý objem, aby sa z injekčnej liekovky mohla natiahnuť primerane presne predpísaná dávka.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

INCRELEX je kontraindikovaný u detí a adolescentov s aktívnou alebo suspektnou neopláziou alebo akýmkoľvek stavom alebo anamnézou, ktorá zvyšuje riziko benígnej alebo malígnej neoplázie. V prípade vzniku dôkazu o neoplázii sa terapia musí prerušiť.

Nakoľko INCRELEX obsahuje benzylalkohol, nesmie sa podávať predčasne narodeným deťom alebo novorodencom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Benígne a malígne neoplázie

U detí a adolescentov liečených INCRELEXom existuje zvýšené riziko benígnej a malígnej neoplázie, pretože IGF-1 hrá úlohu pri začatí a progresii benígnych a malígnych nádorov.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené benígne aj malígne nádory u detí a adolescentov, ktorí boli liečení liekom INCRELEX. Tieto prípady predstavovali celý rad rôznych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity, ktoré sa zvyčajne u detí nevyskytujú (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko neoplázie môže byť vyššie u pacientov, ktorí dostávajú INCRELEX na neschválené použitie alebo pri vyšších než odporúčaných dávkach. Súčasné znalosti biológie IGF-1 naznačujú, že IGF-1 hrá úlohu pri malignitách vo všetkých orgánoch a tkanivách. Lekári si preto majú byť vedomí akýchkoľvek príznakov potenciálnej malignity.

Ak sa vyvinie benígna alebo malígna neoplázia, liečba INCRELEXom sa má definitívne prerušiť a musí sa vyhľadať vhodná odborná lekárska starostlivosť.

Mekasermín nie je náhradou liečby s GH.

Mekasermín sa nesmie používať na podporu rastu u pacientov s uzavretými epifýzami.

Mekasermín sa musí podávať krátko pred alebo po jedle či malom občerstvení, pretože môže mať inzulínu podobné hypoglykemické účinky. Osobitnú pozornosť treba venovať malým deťom, deťom s hypoglykémiou v anamnézii a deťom s nestálym príjmom potravy. Pacienti sa po dobu 2-3 hodín po podaní dávky musia vyhýbať účasti na vysokorizikových aktivitách, a to najmä na začiatku liečby mekasermínom, kým sa nestanoví dobre tolerovaná dávka lieku INCRELEX. Ak je osoba s vážnou hypoglykémiou v bezvedomí alebo nie je schopná normálne požívať potravu, bude pravdepodobne potrebné injekčné podanie glukagónu. Osoby so závažnou hypoglykémiou v anamnéze majú mať k dispozícii glukagón. Pri prvom predpísaní lieku musí lekár poučiť rodičov o známkach, príznakoch a liečbe hypoglykémie vrátane injekčného podania glukagónov.

Počas používania tohto lieku možno bude potrebné znížiť dávky inzulínu a/alebo iných hypoglykemických liekov u diabetických pacientov.

Pred zahájením liečby mekasermínom sa odporúča u všetkých pacientov echokardiografické vyšetrenie. Pacienti, ktorí ukončili liečbu, majú mať tiež kontrolnú echokardiografiu. Pacienti s abnormálnym echokardiografickým nálezom alebo kardiovaskulárnymi symptómami majú mať pravidelné echokardiografické kontroly.

Pri používaní tohto lieku bola zaznamenaná hypertrofia lymfatického tkaniva (napr. mandlí) spojená s komplikáciami, ako napríklad chrápanie, spánková apnoe a chronický výtok zo stredného ucha. Pacienti sa musia podrobovať vyšetreniam pravidelne a pri objavení sa klinických symptómov za účelom vylúčenia takýchto možných komplikácií alebo za účelom začatia vhodnej liečby.

U pacientov liečených mekasermínom bola zaznamenaná vnútrolebečná hypertenzia (IH) s papiloedémom, zmenami videnia, bolesťami hlavy, nevoľnosťou a/alebo vracaním, ako bolo hlásené aj pri terapeutickom podávaní GH. Príznaky a symptómy spojené s IH sa vyriešili po prerušení dávkovania. Na začiatku liečby mekasermínom, pravidelne počas tejto liečby a pri výskyte klinických symptómov sa odporúča vyšetrenie oftalmoskopom.

U pacientov, ktorí prechádzajú rýchlym rastom, sa môže vyskytnúť epifyzeolýza hlavice stehennej kosti (s potenciálom k avaskulárnej nekróze) a progresia skoliózy. Tieto stavy a iné symptómy a známky, pri ktorých je známa súvislosť s liečbou GH vo všeobecnosti, sa musia sledovať počas liečby mekasermínom. Je potrebné vyhodnotiť každého pacienta, u ktorého sa vyvinie krívanie alebo sa začne sťažovať na bolesť bedier alebo kolien.

Počas post-marketingových skúseností boli u pacientov liečených INCRELEXOM hlásené prípady hypersenzitivity, žihľavky, svrbenia a erytému. Tieto boli pozorované ako systémové a/alebo lokálne reakcie v mieste vpichu. Bol hlásený nízky počet prípadov indukujúcich anafylaxiu vyžadujúcu si hospitalizáciu. Rodičia a pacienti musia byť informovaní o možnosti týchto reakcií a že v prípade výskytu systémovej alergickej reakcie je potrebné prerušiť liečbu a urýchlene vyhľadať lekársku pomoc.

Ak pacient ani po roku nereaguje, liečbu treba opätovne zvážiť.

Osoby, ktoré majú alergické reakcie na injikovaný IFG-1, majú nečakane vysoké krvné hodnoty IFG-1 po injektovaní alebo nevykazujú vzrastovú odozvu bez známej príčiny, môžu mať odozvu protilátok na injikovaný IFG-1. Môže to byť prostredníctvom produkcie anti-IGF-1 IgE, udržiavajúcich protilátok alebo neutralizujúcich protilátok. V takých prípadoch sa majú vziať do úvahy pokyny na testovanie protilátok.

Pomocné látky

INCRELEX obsahuje 9 mg benzylalkoholu ako konzervačnej látky.

U dojčiat a detí do 3 rokov môže benzylalkohol spôsobiť toxické reakcie a anafylaktoidné reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

S cieľom zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Možno bude potrebné znížiť dávky inzulínu a/alebo iných hypoglykemických liekov (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Mekasermín sa odporúča ženám vo fertilnom veku len v prípade, že majú negatívny tehotenský test pred začatím liečby. Tiež sa odporúča, aby všetky ženy vo fertilnom veku používali počas liečby adekvátnu antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je obmedzené množstvo údajov o použití mekasermínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Tento liek sa nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

Dojčenie v priebehu používania lieku INCRELEX sa neodporúča, pretože nie sú dostupné dostatočné údaje o vylučovaní mekaserminu do materského mlieka.

Fertilita

V teratologickej štúdii na potkanoch nemal mekasermin žiadny účinok na plod až do 16 mg/kg (20 násobok najvyššej odporúčanej dávky pre človeka /MRHD/ v závislosti od veľkosti povrchu tela) a v teratologickej štúdii na králikoch nemal žiadny účinok na plod pri dávke 0,5 mg/kg (2 násobok MRHD v závislosti od veľkosti povrchu tela). Mekasermin nemá žiadny vplyv na plodnosť u potkanov pri použití intravenózne dávky 0,25, 1 a 4 mg/deň (až do 4 násobku klinickej expozície s MRHD založenej na AUC).

Účinky mekaserminu sa nesledovali u nenarodených detí. Preto nie je dostatok odborných informácií, aby sa určilo, či existujú významné riziká pre plod. U dojčiacich matiek sa nevykonali štúdie s mekaserminom. INCRELEX sa nemá podávať tehotným alebo dojčiacim ženám. U všetkých žien pred menopauzou používajúcich INCRELEX sa vyžaduje negatívny tehotenský test a adekvátna antikoncepcia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V prípade hypoglykemickej epizódy môže mať INCRELEX veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hypoglykémia je veľmi častá nežiaduca reakcia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o nežiaducich účinkoch boli prevzaté celkovo od 413 pacientov z klinických štúdií s IGFD, vrátane 92 pacientov s ťažkou primárnou IGFD. Údaje sa zhromažďovali tiež zo zdrojov po uvedení lieku na trh.

Najčastejšími zaznamenanými nežiaducimi účinkami v klinickom skúšaní boli bolesť hlavy (44 %), hypoglykémia (28 %), vracanie (26 %), hypertrofia miesta vpichu (17 %) a zápal stredného ucha (17 %).

Vnútrolebečná hypertenzia/zvýšený vnútrolebečný tlak sa vyskytli u 4 (0,96 %) pacientov z klinických štúdií a objavili sa u novoliečených pacientov vo veku 7 – 9 rokov.

Počas klinických skúšok v iných indikáciách, na ktorých sa zúčastnilo približne 300 pacientov, boli hlásené prípady lokálnej a/alebo systémovej hypersenzitivity u 8 % pacientov. Po uvedení lieku na trh boli hlásené tiež prípady systémovej hypersenzitivity, niektoré z nich boli príznačné pre anafylaxiu. Po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené lokálne alergické reakcie. Všetky tieto prípady boli mierne alebo stredne závažné a žiadny nebol závažný.

Niektorí pacienti si môžu vytvoriť protilátky na mekasermin. Nepozoroval sa žiadny útlm rastu v dôsledku tvorby protilátok.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V tabuľke č. 1 sa uvádzajú veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) nežiaduce reakcie, ku ktorým došlo pri klinických skúškach. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Počas poregistračného používania INCRELEXu boli zistené ďalšie nežiaduce účinky. Nakoľko sú tieto reakcie hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu (neznáme).

Tabuľka č. 1: Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Reakcie hlásené v klinických štúdiách	Reakcie hlásené po uvedení lieku na trh
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Časté</u> : Hypertrofia týmusu	
Poruchy imunitného systému		<u>Neznáme</u> : Systematická hypersenzitivita (anafylaxia, generalizovaná urtikária, angioedém, dyspnoe), lokálne alergické reakcie v mieste vpichu (svrbenie, žihľavka)
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> : Hypoglykémia <u>Časté</u> : Hypoglykemický záchvat, hyperglykémia	
Psychické poruchy	<u>Menej časté</u> : Depresia, nervozita	
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> : Bolesť hlavy <u>Časté</u> : Konvulzie, závrat, tremor <u>Menej časté</u> : benígnaintrakraniálna hypertenzia	
Poruchy oka	<u>Časté</u> : Papiloedém	
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Veľmi časté</u> : Zápal stredného ucha <u>Časté</u> : Hypoakúzia, bolesť ucha, výtok zo stredného ucha	

Trieda orgánových systémov	Reakcie hlásené v klinických štúdiách	Reakcie hlásené po uvedení lieku na trh
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> : Srdcový šelest, tachykardia <u>Menej časté</u> : Kardiomegália, ventrikulárna hypertrofia, mitrálna neschopnosť chlopne, trikuspidálna neschopnosť chlopne	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> : Syndróm spánkového apnoe, adenoidná hypertrofia, hypertrofia tonzíl, chrápanie,	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> : Vracanie, bolesť v hornej časti brucha <u>Časté</u> : bolesť brucha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> : Hypertrofia kože, abnormálna štruktúra vlasu	<u>Neznáme</u> : alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> : Artralgia, bolesť končatín <u>Časté</u> : Skolióza, myalgia	
Benígne, malígne a nešpecifické nádory (vrátane cýst a polypov)	<u>Časté</u> : melanocytový névus	<u>Neznáme</u> : benígne a malígne neoplázie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Časté</u> : Gynekomastia,	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> : Hypertrofia v mieste vpichu, modrina v mieste vpichu <u>Časté</u> : Reakcia v mieste vpichu (erytém, bolesť, podráždenie, hematóm, hemoragia, stvrdnutie) <u>Menej časté</u> : reakcia v mieste vpichu (vyrážka, opuch), lipohypertrofia	
Laboratórna a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> : Zvýšenie telesnej hmotnosti	
Chirurgické a liečebné postupy	<u>Časté</u> : Zavedenie ušnej sondy	

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Neoplázie

Po uvedení lieku na trh boli hlásené benígne a malígne nádory u detí a adolescentov, ktorí boli liečení liekom INCRELEX. Tieto prípady predstavovali celý rad rôznych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity, ktoré sa zvyčajne u detí nevyskytujú (pozri časť 4.4 a 4.3).

Systémová/lokálna hypersenzitivita

Klinické skúšanie:

Počas klinických skúšaní na iné indikácie (celkovo približne 300 pacientov) hlásilo 8 % pacientov lokálne a/alebo systémové reakcie hypersenzitivity. Všetky prípady boli mierne alebo stredne závažné a žiadny z nich nebol závažný.

Hlásenia po uvedení lieku na trh:

Systémová hypersenzitivita zahŕňala symptómy podobné anafylaxii, generalizovanej urtikárii, angioedému a dyspnoe. Symptómy v prípade anafylaxie zahŕňali žihľavku, angioedém a dyspnoe. Niektorí pacienti vyžadovali hospitalizáciu. Po opätovnom podaní lieku sa symptómy nevyskytli u všetkých pacientov. Lokálne alergické reakcie boli hlásené tiež v mieste vpichu. Zvyčajne to boli svrbenie a žihľavka.

Hypoglykémia

Z 115 (28 %) pacientov, ktorí zažili jednu alebo dve epizódy hypoglykémie, zažilo 6 pacientov v jednom alebo vo viacerých prípadoch hypoglykemický záchvat. Všeobecne sa symptomatickej hypoglykémii predišlo vtedy, ak sa skonsumovalo jedlo alebo malé občerstvenie krátko pred alebo po podaní lieku INCRELEX.

Hypertrofia v mieste vpichu

Tieto reakcie sa objavili u 71 (17 %) pacientov z klinických štúdií a vo všeobecnosti súviseli s nedostatočným striedaním vhodného miesta vpichu injekcie. Tento stav sa zlepšil, keď sa injekcie podávali do rôznych miest vpichu.

Tonzilárna hypertrofia

Tonzilárna hypertrofia sa zaznamenala u 38 (9 %) pacientov, najmä v prvom až druhom roku liečby s nižším rastom tonzily v nasledujúcich rokoch.

Chrápanie

Chrápanie sa všeobecne objavilo v prvom roku liečby a bolo hlásené 30 pacientmi (7 %).

Intrakraniálna hypertenzia/ zvýšený intrakraniálny tlak

Intrakraniálna hypertenzia sa objavila u 4 pacientov (0,96 %), u dvoch pacientov bola liečba liekom INCRELEX prerušená a nebola obnovená, u dvoch pacientov sa intrakraniálna hypertenzia neobjavila po podaní INCRELEXu so zníženou dávkou. Všetci 4 pacienti sa zotavili bez následkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie môže viesť k hypoglykémii.

Liečba akútneho predávkovania mekasermínom sa má zameriavať na zmiernenie všetkých účinkov hypoglykémie. Je potrebné ústne prijať glukózu alebo stravu. Ak predávkovanie spôsobilo stratu vedomia, na zvrátenie účinkov hypoglykémie môže byť potrebné intravenózne podať glukózu alebo parenterálne glukagón.

Dlhodobé predávkovanie môže spôsobiť príznaky a symptómy akromegálie alebo gigantizmu. Predávkovanie môže viesť k suprafyziologickým hladinám IGF-1 a môže zvýšiť riziko benígneho a malígneho nádoru.

V prípade akútneho alebo chronického predávkovania sa musí INCRELEX ihneď vysadiť. Ak sa liečba INCRELEXom začne opätovne, dávka nemá prekročiť odporúčanú dennú dávku (pozri časť 4.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny hypofýzy, hypotalamu a analógy, somatropín a analógy somatropínu, ATC kód: H01AC03

Mekasermín je ľudský inzulínu podobný rastový faktor-1 (rhIGF-1) pripravený rekombinantnou technológiou DNA. IGF-1 tvorí 70 aminokyselín v jednom reťazci s tromi intramolekulárnymi disulfidovými mostíkmi a s molekulárnou hmotnosťou 7 649 daltonov. Sekvencia aminokyselín v produkte zodpovedá sekvencii endogénneho ľudského IGF-1. Proteín rhIGF-1 sa syntetizuje v baktériách (*E. coli*) modifikovaných pridaním génu pre ľudský IGF-1.

Mechanizmus účinku

Inzulínu podobný rastový faktor-1 (IGF-1) je základný hormonálny mediátor rastu tela. Rastový hormón (GH) sa za normálnych okolností viaže na svoj receptor v pečeni a iných tkanivách a stimuluje syntézu/sekréciu IGF-1. V cieľových tkanivách sa receptor IGF-1 typu 1, ktorý je homológny k receptoru inzulínu, aktivuje inzulínu podobným rastovým faktorom-1 (IGF-1), čo vysiela intracelulárny signál, ktorý stimuluje viaceré procesy vedúce k rastu tela. Metabolické pôsobenie IGF-1 sa zameriava z časti na stimuláciu príjmu glukózy, mastných kyselín a aminokyselín, aby metabolizmus podporoval rastúce tkanivo.

Farmakodynamické účinky

Pre endogénny ľudský IGF-1 bolo preukázané nasledujúce pôsobenie:

Rast tkaniva

Rast kostry prebieha v epifyzárných štrbinách na konci rastúcej kosti. Rast a metabolizmus buniek epifyzárných štrbín stimuluje GH a IGF-1.

Rast orgánov: liečba potkanov s deficitom IGF-1 podávaním rhIGF-1 viedla k celkovému rastu tela a rastu orgánov.

Rast buniek: receptory IGF-1 sa nachádzajú na väčšine typov buniek a tkanív. IGF-1 pôsobí mitogénne, čo vedie k vyššiemu počtu buniek v tele.

Metabolizmus uhľovodíkov

IGF-1 potláča produkciu glukózy v pečeni, stimuluje periférne využitie glukózy a môže znížiť hladinu cukru v krvi a spôsobiť hypoglykémiu.

IGF-1 má inhibičný vplyv na vylučovanie inzulínu.

Metabolizmus kostí/metabolizmus minerálov

Cirkulácia IGF-1 hrá dôležitú úlohu pri tvorbe a udržiavaní kostnej hmoty. IGF-1 zvyšuje hustotu kostí.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnilo sa päť klinických štúdií s liekom INCRELEX (4 otvorené a 1 dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná). Subkutánne dávky mekasermínu, obvykle v rozsahu od 60 do 120 µg/kg, podávané dvakrát denne (BID), sa podávali 92 pediatrickým pacientom s ťažkou primárnou IGFD. Pacienti boli prijatí do štúdií na základe extrémne nízkej postavy, pomalého rastu, nízkych koncentrácií IGF-1 v sére a normálnej sekrécie GH. Osemdesiattri (83) z 92 pacientov na začiatku ešte nikdy nepoužívalo INCRELEX a 81 pacientov ukončilo aspoň jeden rok liečby INCRELEXOM. Východiskové charakteristiky 81 pacientov hodnotených v primárnej a sekundárnej analýze účinnosti z kombinovaných štúdií boli (stredná hodnota ± SD): chronologický vek (v rokoch): $6,8 \pm 3,8$; vekový rozsah (v rokoch): od 1,7 do 17,5; výška (cm) $84,1 \pm 15,8$; skóre štandardnej odchýlky pre výšku (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; rýchlosť naberatia výšky (cm/rok): $2,6 \pm 1,7$; SDS pre rýchlosť naberatia výšky: $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; IGF-1 (SDS): $-4,2 \pm 2,0$; a kostný vek (v rokoch): $3,8 \pm 2,8$. Z nich 72 (89 %) pacientov malo fenotyp podobný Laronovmu syndrómu, 7 (9 %) malo deléciu génu pre GH, 1

(1 %) pacient mal neutralizačné protilátky voči GH a 1 (1 %) pacient mal izolovaný nedostatok genetickej GH. Štyridsaťšesť pacientov (57 %) bolo mužského pohlavia, 66 (81 %) pacientov bolo bielej rasy. Sedemdesiatštyri (91 %) pacientov bolo na začiatku štúdie v predpubertálnom štádiu.

V tabuľke č. 2 sa uvádzajú ročné výsledky pre rýchlosť rastu, SDS pre rýchlosť rastu a SDS pre výšku až do 8. roku. Údaje o rýchlosti rastu pred začiatkom liečby boli k dispozícii u 75 pacientov. Údaje o rýchlosti rastu v príslušnom roku liečby sa porovnali formou spárovaných t-skúšok s rýchlosťami rastu pred liečbou pre jednotlivých pacientov, ktorí ukončili daný rok liečby. Rýchlosti rastu pre roky 2 až 8 zostali štatisticky vyššie ako na začiatku. Pre 21 liečených pacientov s výškou takmer dospelého, priemerný ($\pm$ SD) rozdiel medzi pozorovaným nárastom výšky a očakávaným nárastom podľa Larona bol približne 13 cm ($\pm$ 8 cm) po v priemere 11 rokoch liečby.

Tabuľka č. 2: Ročné výsledky uvádzajúce výšku v porovnaní s počtom rokov liečby liekom INCRELEX

	Pred Tx	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok	7. rok	8. rok
Rýchlosť rastu (cm/rok)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Stredná hodnota (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)
Stredná hodnota (SD) zmeny v porovnaní s obdobím pred 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)
Hodnota P zmeny v porovnaní s obdobím pred Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
SDS pre rýchlosť rastu									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Stredná hodnota (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)
Stredná hodnota (SD) zmeny v porovnaní s obdobím pred 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)
Hodnota P zmeny v porovnaní s obdobím pred Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
SDS pre výšku									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Stredná hodnota (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)
Stredná hodnota (SD) zmeny v porovnaní s obdobím pred 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)
Hodnota P zmeny v porovnaní s obdobím pred Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pred Tx = pred liečbou; SD = štandardná odchýlka; SDS = skóre štandardnej odchýlky

[1] Hodnoty P v porovnaníach s hodnotami pred Tx sa vypočítali pomocou párovaných t-skúšok.

U pacientov s kostným vekom dostupným najmenej 6 rokov po začatí liečby, je priemerný nárast kostného veku porovnateľný s priemerným nárastom v chronologickom veku, u týchto pacientov sa nezdá byť žiadny klinicky významný pokrok kostného veku vzhľadom na chronologický vek.

Účinnosť závisí od dávky. Dávka 120 µg/kg podaná subkutánne (s.c.) a dvakrát denne (BID), bola spojená s najväčšou odpoveďou rastu.

Zo všetkých pacientov zahrnutých do hodnotenia bezpečnosti (n=92), 83 % pacientov v týchto štúdiách hlásilo aspoň jeden nežiaduci účinok. Počas štúdií nedošlo k žiadnemu úmrtiu. Žiadny pacient neukončil účasť v štúdiu z dôvodu nežiaducich účinkov.

Hypoglykémia bola najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom a náležitá pozornosť musí byť venovaná strave vo vzťahu k dávkovaniu.

Tento liek bol schválený za „mimoriadnych okolností“.

To znamená, že v dôsledku zriedkavosti ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o tomto lieku.

Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné, a toto SPC bude podľa potreby aktualizované.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna subkutánna biodostupnosť mekasermínu u pacientov s ťažkou primárnou IGFD nebola zistená. Uvádza sa, že biodostupnosť mekasermínu po subkutánnom podaní zdravým osobám je približne 100 %.

Distribúcia

IGF-1 sa v krvi viaže na šesť proteínov viažucich IGF (IGFBP), pričom ~80 % sa naviaže ako komplex na IGFBP-3 a acidolabilnú podjednotku. IGFBP-3 sa u pacientov s ťažkou primárnou IGFD redukuje, čo vedie k vyššej hodnote klírens IGF-1 u týchto pacientov vzhľadom na zdravých jedincov. Odhaduje sa, že celkový objem distribúcie IGF-1 (stredná hodnota ± SD) po subkutánnom podaní lieku INCRELEX u 12 pacientov s ťažkou primárnou IGFD je 0,257 (± 0,073) l/kg pri dávke mekasermínu 0,045 mg/kg a odhaduje sa, že so zvyšovaním dávky mekasermínu sa bude zvyšovať aj tento objem. K dispozícii sú len obmedzené informácie o koncentrácii neviazaného IGF-1 po podaní lieku INCRELEX.

Biotransformácia

Preukázalo sa, že IGF-1 metabolizujú obličky aj pečeň.

Eliminácia

Priemerná terminálna hodnota $t_{1/2}$ celkového IGF-1 po jednom podaní 0,12 mg/kg subkutánne u troch pediatrických pacientov s ťažkou primárnou IGFD sa odhaduje na 5,8 hodín. Klírens celkového IGF-1 je nepriamo úmerný hodnotám IGFBP-3 v sére a systémový klírens celkového IGF-1 (CL/F) sa odhaduje na 0,04 l/h/kg pri 3 mg/l IGFBP-3 u 12 pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetika INCRELEXu nebola študovaná u pacientov starších ako 65 rokov.

Deti

Farmakokinetika INCRELEXu nebola študovaná u pacientov mladších ako 12 rokov.

Pohlavie

U dospievajúcich s primárnou IGFD a u zdravých dospelých, neboli žiadne zjavné rozdiely medzi mužmi a ženami z hľadiska farmakokinetiky INCRELEXu.

Rasa

Informácie nie sú k dispozícii.

Porucha funkcie obličiek

U detí s poškodením obličiek neboli vykonané žiadne štúdie.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zisťujúce vplyv poškodenia pečene na farmakokinetiku mekasarmínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

Reprodukčná toxicita

Reprodukčná toxicita sa sledovala u potkanov a králikov po intravenózne aplikácii, ale nie po subkutánnej aplikácii (bežná klinická cesta). Tieto štúdie neindikovali priame ani nepriame škodlivé účinky na plodnosť a graviditu, avšak z dôvodu inej cesty aplikácie význam týchto zistení nie je jednoznačný. Nevykonali sa štúdie prechodu mekasarmínu cez placentu.

Karcinogénny potenciál

Mekasarmín sa podával subkutánne potkanom Sprague Dawley v dávkach od 0, 0,25, 1, 4 a 10 mg/kg/deň po dobu až 2 rokov. Vyššia incidencia hyperplázie drene nadobličky a feochromocytómu pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších (≥ 1 -násobok klinickej expozície s maximálnou odporúčanou ľudskou dávkou [MRHD] na základe AUC) bola pozorovaná u samcov potkanov a u samic potkanov pri všetkých dávkovacích úrovniach ($\geq 0,3$ -násobok klinickej expozície s MRHD na základe AUC).

Vyššia incidencia keratoakantómu v koži bola pozorovaná u samcov potkanov pri dávke 4 a 10 mg/kg/deň (≥ 4 -násobok expozície s MRHD na základe AUC). Vyššia incidencia karcinómu mliečnej žľazy u samcov aj samic potkanov bola pozorovaná u zvierat liečených dávkou 10 mg/kg/deň (7-násobok expozície s MRHD na základe AUC). V štúdiách karcinogenity bola pozorovaná nadmerná mortalita sekundárne k hypoglykémii vyvolanej pomocou IGF-1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzylalkohol
Chlorid sodný
Polysorbát 20
Ľadová kyselina octová
Octan sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po otvorení

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná na 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek po otvorení môže uchovávať maximálne po dobu 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať vo vonkajšom obale, aby bola liekovka chránená pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml injekčná liekovka (sklo typ I) uzatvorená zátkou (z polyméru chlorobutylu/izoprénu) a viečkom (farebný plast).

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 ml roztoku.

Veľkosť balenia je 1 liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

INCRELEX sa dodáva ako roztok s viacnásobnou dávkou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/402/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. augusta 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júna 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II.

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA
ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Švajčiarsko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pri uvedení na trh zabezpečiť, že všetkým lekárom, u ktorých je predpoklad predpisovania lieku INCRELEX, bude poskytnutý „informačný balíček pre lekára“ obsahujúci:

Informácie o lieku

Informácie o lieku INCRELEX určené pre lekára (informačná karta, návod k dávkovaniu a pomôcka na výpočet dávky)

Balíček informácií určený pre pacienta

Informácie o lieku INCRELEX určené pre lekára majú obsahovať nasledujúce dôležité údaje:

- Zdokumentovať závažnú primárnu diagnostiku deficitu IGF-1.
- Poučenie rodičov o príznakoch, symptómoch a liečbe hypoglykémie, vrátane injekčnej aplikácie glukagónu.
- Poradiť rodičom ohľadom prínosu lieku INCRELEX verzus zvýšeného rizika benígnej a malígnej neoplázie.
- Zdokumentovať posúdenie anamnézy pacienta a rizikových faktorov malignity, aby sa zabezpečilo vylúčenie kontraindikácií.
- Informovať rodičov, že majú monitorovať vývoj akéhokoľvek nového rastu alebo príznakov a symptómov, ktoré môžu súvisieť s benígnym alebo malígnym nádorom, a v prípade podozrenia okamžite informovať príslušného lekára.
- Na prevenciu predávkovania prísne dodržiavaním pokynov na etikete a zvládnutie akýchkoľvek účinkov predávkovania prerušením liečby alebo znížením dávky.
- Pacienti sa musia podrobovať pravidelným vyšetreniam uší, nosa a krku a pri objavení sa klinických symptómov za účelom vylúčenia takýchto možných komplikácií alebo za účelom začatia vhodnej liečby.
- Podstúpiť rutinné vyšetrenie očného pozadia oftalmoskopom pred začatím liečby a pravidelne počas liečby alebo pri výskyte klinických symptómov.
- Podávanie lieku INCRELEX je kontraindikované v prípade aktívnej alebo suspektnej neoplázie alebo akéhokoľvek stavu alebo anamnézy, ktorá zvyšuje riziko benígnej alebo malígnej neoplázie a v prípade preukázania neoplázie je terapiu potrebné definitívne ukončiť.
- U pacientov, ktorí prechádzajú rýchlym rastom, sa môže vyskytnúť skĺznutie epifýzy hlavy stehennej kosti a progresia skoliózy. Tieto stavy je potrebné počas liečby liekom INCRELEX monitorovať.
- Informovať rodičov a pacientov o možnosti výskytu systémových alergických reakcií. Zároveň informovať, že v prípade ich výskytu je potrebné liečbu prerušiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.
- Informácie týkajúce sa odoberania vzoriek na vyšetrenie imunogenicity.

Informácie o lieku INCRELEX určené pre pacienta majú obsahovať nasledujúce údaje:

- INCRELEX sa musí podávať krátko pred alebo po jedle či malom občerstvení, pretože má inzulínu podobné hypoglykemické účinky.
- Príznaky a symptómy hypoglykémie. Pokyny na liečbu hypoglykémie. Poučenie pre rodičov a opatrovateľov o zabezpečení prísunu cukru dieťaťu. Pokyny o podaní glukagónu pri výskyte závažnej hypoglykémie.
- Ak pacient z nejakého dôvodu nedokáže prijímať potravu, liek INCRELEX nesmie byť podaný.
- Dávka lieku INCRELEX sa nikdy nesmie zvýšiť tak, aby pokryla jednu alebo niekoľko vynechaných dávok.
- Pacienti sa po dobu 2-3 hodín po podaní dávky musia vyhýbať účasti na vysokorizikových aktivitách (ako napr. dynamická fyzická aktivita), a to najmä na

začiatku liečby liekom INCRELEX, kým sa nestanoví dobre tolerovaná dávka lieku INCRELEX.

- Pacienti alebo rodičia sa majú okamžite hlásiť príslušnému zdravotníckemu pracovníkovi, akonáhle existuje podozrenie, že sa u pacienta vyvinie benígny alebo malígny nádor.
- Pokyny o zmene a striedaní miest vpichu pri každej aplikácii ako prevencia rozvoja lipohypertrofie.
- Pokyny o hlásení nástupu alebo zhoršenia chrápania, čo môže nasvedčovať o zväčšení mandlí a/alebo adenoidov po začatí liečby liekom INCRELEX.
- Pokyny o hlásení nástupu rozmazaného videnia súvisiaceho so silnými bolesťami hlavy a spojenými s nevoľnosťou a vracaním svojmu lekárovi.
- Pokyny o hlásení akýchkoľvek bolestí končatín alebo bedier a kolien svojmu lekárovi za účelom ďalšieho vyšetrenia.

Navyše bude pripojený návod k dávkovaniu ako aj pomôcka na výpočet dávky pre lekára a pacienta za účelom zahrnutia údajov o individualizovanom zvyšovaní dávky z dôvodu minimalizovania rizík spojených s liečbou a hypoglykémie.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčné klinické skúšanie PASS: držiteľ rozhodnutia o registrácii má vykonať a predložiť výsledky neintervenčnej štúdie bezpečnosti (Global Increlex Patient Registry) na posúdenie dlhodobej bezpečnosti liečby mekasermínom začatej v ranom detstve a pokračujúcej až do dospelosti.	N/A, výročné správy zo štúdie budú predložené s ročným prehodnotením

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA KARTÓNOVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

INCRELEX 10 mg/ml injekčný roztok
mekasermín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 10 mg mekasermínu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg mekasermínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky: benzylalkohol, chlorid sodný, polysorbát 20, ľadová kyselina octová, octan sodný a voda na injekcie.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

Jedna injekčná liekovka s objemom 4 ml na viacnásobné použitie.
40mg/4ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na subkutánne použitie .

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/402/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

INCRELEX

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PRIAMÝCH OBALOVÝCH JEDNOTKÁCH

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

INCRELEX 10 mg/ml injekčný roztok
mekasermín
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40mg/4ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

INCRELEX 10 mg/ml, injekčný roztok Mekasermín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám/vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je INCRELEX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete INCRELEX
3. Ako používať INCRELEX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INCRELEX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je INCRELEX a na čo sa používa

- INCRELEX je tekutina, ktorá obsahuje mekasermín, ktorý je ľudskému inzulínu podobný rastový faktor-1 (IGF-1), podobný IGF-1 produkovaného telom.
- Používa sa na liečbu detí a dospievajúcich od 2 do 18 rokov, ktorí sú na svoj vek príliš nízki, pretože ich telo nevytvára dostatok IGF-1. Tento stav sa označuje ako primárna deficiencia IGF-1.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete INCRELEX

Nepoužívajte INCRELEX

- ak máte v súčasnosti akýkoľvek nádor alebo rast, rakovinový alebo nerakovinový
- ak ste v minulosti mali rakovinu
- ak máte akékoľvek stavy, ktoré môžu zvýšiť riziko rakoviny
- ak ste alergický na mekasermín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- u predčasne narodených detí alebo novorodencov, pretože obsahuje benzylalkohol.

Upozornenia a opatrenia

U detí a adolescentov liečených INCRELEXom existuje zvýšené riziko nádorov a rastov (rakovinových aj nerakovinových). Ak sa počas liečby alebo po liečbe objaví akýkoľvek nový rast, kožné lézie alebo akýkoľvek neočakávaný príznak, okamžite vyhľadajte lekára, pretože mekasermín môže hrať úlohu pri vývoji rakoviny.

Predtým, ako začnete používať INCRELEX, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte/vaše dieťa má krivú chrbticu (skoliózu). Budú vám/vášmu dieťaťu musieť sledovať ako pokračuje skolióza,
- keď sa u vás objaví krívanie, bolesť bedrového alebo kolenného kĺbu,
- keď máte/vaše dieťa má zväčšené mandle (hypertrofiu mandlí). Budete musieť mať pravidelné prehliadky,
- keď máte/vaše dieťa má príznaky zvýšeného tlaku v mozgu (vnútrolebečnej hypertenzie), ako napríklad zmeny videnia, bolesť hlavy, nevoľnosť a/alebo vracanie, poraďte sa s lekárom,
- keď máte/vaše dieťa má miestnu reakciu v mieste vpichu alebo celotelovú alergickú reakciu na INCRELEX. Čo najskôr sa spojte s lekárom, ak dostanete ohraničené vyrážky (na určitých miestach). Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte celotelovú alergickú reakciu (žihľavku, ťažkosti s dýchaním, mdloby alebo kolaps a pocit pacienta, že sa celkovo necíti dobre).
- keď ste už prestali rásť (rastové štrbiny na kostiach sa uzavreli). V tomto prípade vám INCRELEX nepomôže rásť a nesmie sa používať.

Deti do 2 rokov

Použitie tohto lieku nebolo študované u pacientov mladších ako 2 roky a jeho použitie sa preto neodporúča.

Iné lieky a INCRELEX

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekára informujte najmä vtedy, ak beriete inzulín alebo iné lieky proti cukrovke. Môže byť potrebné upraviť dávky týchto liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

U žien v plodnom veku sa začatie liečby mekasermínom odporúča iba v prípade negatívneho tehotenského testu. Tiež sa odporúča, aby všetky ženy v plodnom veku používali počas liečby vhodnú antikoncepciu.

V prípade tehotenstva sa má liečba mekasermínom prerušiť.

Mekasermín sa nemá podávať dojčiacim matkám.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mekasermín môže zapríčiniť hypoglykémiu (veľmi častý vedľajší účinok, pozri časť 4), ktorý môže narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože vaša schopnosť sústrediť sa alebo reagovať môže byť znížená.

Po dobu 2-3 hodín po podaní dávky sa vyhýbajte účasti na vysokorizikových aktivitách (ako napr. vedenie vozidla), a to najmä na začiatku liečby liekom INCRELEX, kým sa neurčí, ktorá dávka lieku INCRELEX zapríčiňuje vedľajšie účinky, ktoré spôsobujú riziko pre tieto aktivity.

INCRELEX obsahuje benzylalkohol a sodík

INCRELEX obsahuje benzylalkohol ako konzervačnú látku, ktorá môže spôsobiť toxické reakcie a alergické reakcie u dojčiat a detí do 3 rokov.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať INCRELEX

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 0,04 až 0,12 mg/kg podľa telesnej hmotnosti pacienta, podávaná dvakrát denne. Pozrite si „Návod na použitie“ na konci tejto písomnej informácie.

INCRELEX podajte pod kožu krátko pred alebo po jedle či malým občerstvením, pretože môže mať inzulínu podobné hypoglykemické účinky a tým môže znížiť hladinu cukru v krvi (pozri hypoglykémii v časti 4). Dávku lieku INCRELEX nepodávajte, ak z nejakého dôvodu nemôžete jesť. Vynechanú dávku nedopĺňajte tak, že nabudúce podáte dve dávky. Ďalšiu dávku podajte tak ako obvyčajne s jedlom alebo malým občerstvením.

INCRELEX aplikujte tesne pod kožu v hornej časti ramena, hornej časti nohy (na stehne), v oblasti žalúdka (na bruchu) alebo sedacieho svalu. Pri každej injekcii meňte miesto aplikácie. Liek nikdy nepodávajte do žily alebo svalu.

Liek INCRELEX použite iba ak je číry a bezfarebný.

Liečba mekaserminom je dlhodobá. Ak potrebujete ďalšie informácie, opýtajte sa lekára.

Ak použijete viac lieku INCRELEX, ako máte

Mekasermin podobne ako inzulín môže znížiť hladinu cukru v krvi (pozri hypoglykémii v časti 4).

V prípade podania väčšieho množstva lieku INCRELEX, než sa odporúča, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Akútne predávkovanie môže viesť k hypoglykémii (nízkemu obsahu cukru v krvi).

Liečba akútneho predávkovania mekaserminom sa má zameriavať na zvrátenie hypoglykémie. Je potrebné skonsumovať tekutiny alebo potraviny obsahujúce cukor. Ak pacient nie je v bdelom stave alebo dostatočne pri vedomí na vypitie tekutín s obsahom cukru, na prekonanie nízkej hladiny cukru v krvi môže byť potrebné aplikovať injekciu glukagónu do svalu. Lekár alebo zdravotná sestra vás poučia ako podať injekciu glukagónu.

Dlhodobé predávkovanie môže spôsobiť zväčšenie istých častí tela (napr. rúk, chodidiel, častí tváre) alebo nadmerný rast celého tela. Ak máte podozrenie na dlhodobé predávkovanie, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete podať INCRELEX

Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak sa dávka vynechá, ďalšia dávka by nemala byť väčšia na kompenzáciu. Ďalšiu dávku podajte vo zvyčajnom čase, s jedlom alebo malým občerstvením.

Ak prestanete používať INCRELEX

Prerušenie alebo predčasné ukončenie liečby mekaserminom môže narušiť úspech rastovej terapie. Skôr než liečbu prerušíte, poraďte sa s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Najčastejšie sa vyskytujúce vedľajšie účinky mekaserminu sú: nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), vracanie, reakcie v mieste vpichu, bolesť hlavy a infekcie stredného ucha. Počas liečby liekom INCRELEX boli hlásené tiež závažné alergické reakcie. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z týchto účinkov, dodržujte prosím pokyny pre každý účinok v tejto časti nižšie.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Rakovinové a nerakovinové nádory

U pacientov liečených INCRELEXom bolo hlásené zvýšenie rakovinových aj nerakovinových nádorov. Riziko takýchto nádorov môže byť vyššie, ak sa INCRELEX použije na stav iný ako je uvedený v časti 1 alebo ak sa používa vo vyššej ako odporúčanej dávke podľa časti 3.

Vážne alergické reakcie (anafylaxia)

Celotelová žihľavka, ťažkosti s dýchaním, závraty, opuch tváre a/alebo hrdla boli hlásené po použití mekaserminu. Ak sa u vás vyskytne vážna alergická reakcia, ihneď ukončíte podávanie INCRELEXu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Boli tiež hlásené lokálne alergické reakcie v mieste vpichu (svrbenie, žihľavka).

Vypadávanie vlasov (alopécia)

Vypadávanie vlasov bolo tiež hlásené po použití mekaserminu.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia).

Mekasermin môže znížiť hladinu cukru v krvi. Znamky nízkej hladiny cukru v krvi sú: závraty, únava, nepokoj, hlad, podráždenosť, ťažkosti so sústredením, potenie, nevoľnosť a rýchla alebo nepravidelná činnosť srdca.

Závažná hypoglykémia môže spôsobiť bezvedomie, záchvaty/kŕče alebo smrť. Ak sa u vás vyskytnú záchvaty/kŕče alebo bezvedomie, ihneď ukončíte používanie INCRELEXu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak používate INCRELEX, 2 až 3 hodiny po podaní injekcie INCRELEX sa vyhýbajte účasti na vysokorizikových činnostiach (ako napríklad intenzívna telesná aktivita), a to najmä na začiatku liečby liekom INCRELEX.

Lekár alebo zdravotná sestra vám pred začatím liečby liekom INCRELEX vysvetlí ako zvládnuť hypoglykémiu. Vždy majte k dispozícii nejaký zdroj cukru, ako napríklad pomarančový džús, glukózový gél, cukrík alebo mlieko v prípade objavenia sa príznakov hypoglykémie. Ak nereagujete a neviete prijať tekutiny s obsahom cukru z dôvodu závažnej hypoglykémie, je potrebné podať injekciu glukagónu. Lekár alebo zdravotná sestra vás poučia ako podať injekciu. Glukagón po vstreknutí zvýši hladinu cukru v krvi. Je dôležité, aby ste mali dobre vyváženú stravu, ktorá okrem potravín s obsahom cukru zahŕňa aj bielkoviny a tuky, ako napríklad mäso a syr.

Pred každým jedlom na začiatku liečby a dovedy, kým sa nestanoví dobre tolerovaná dávka, máte sledovať hladinu cukru v krvi (glukózu) zo špičky prstu. Ak sa vyskytnú časté príznaky hypoglykémie alebo závažnej hypoglykémie, sledovanie hladiny cukru v krvi má pokračovať bez ohľadu na príjem potravy a ak je to možné, v prípade príznakov hypoglykémie.

Hypertrofia v mieste vpichu (zväčšenie tkaniva v mieste vpichu) a pomliaždenina

Tomuto možno predísť zmenou miesta vpichu pri každom podaní injekcie (striedaním miest podania injekcie).

Tráviaca sústava

Pri liečbe mekasermínom sa objavilo vracanie a bolesť v hornej časti brucha.

Infekcie

U detí liečených mekasermínom boli pozorované infekcie stredného ucha.

Kostrová a svalová sústava

Pri liečbe mekasermínom sa objavili bolesti kĺbov a končatín.

Nervový systém

Pri liečbe mekasermínom sa objavila bolesť hlavy.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Záchvaty

Pri liečbe mekasermínom boli pozorované záchvaty/kŕče.

Pri liečbe mekasermínom boli hlásené aj závraty a tras.

Srdcové abnormality

Pri liečbe mekasermínom bol hlásený zrýchlený srdcový tep a abnormálne srdcové ozvy.

Zvýšená hladina cukru v krvi (hyperglykémia)

Pri liečbe mekasermínom sa objavila aj zvýšená hladina cukru v krvi.

Zväčšené mandle/nosné mandle

Mekasermín môže zväčšiť vaše mandle/nosné mandle. Medzi niektoré známky zväčšených mandlí/nosných mandlí patrí: chrápanie, ťažkosti pri dýchaní alebo prehltnutí, spánkové apnoe (stav, keď sa počas spánku na krátko zastaví dýchanie) alebo tekutina v strednom uchu, ako aj infekcie ucha. Spánkové apnoe môže spôsobiť nadmernú ospalosť počas dňa. Ak vám tieto príznaky prekážajú, obráťte sa na lekára. Lekár má pravidelne vyšetřovať vaše mandle/nosné mandle.

Zväčšenie týmusu

Pri liečbe mekasermínom bolo pozorované zväčšenie týmusu (špecializovaný orgán imunitného systému).

Papiloedém

Počas liečby mekasermínom môže lekár alebo optik pozorovať opuch na zadnej strane oka (v dôsledku zvýšeného tlaku v mozgu).

Nedoslýchavosť (strata sluchu)

Pri liečbe mekasermínom bola pozorovaná nedoslýchavosť (strata sluchu), bolesť ucha a tekutina v strednom uchu. Ak sa u vás objavia problémy so sluchom, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Zhoršenie skoliózy (spôsobené rýchlym rastom)

Ak máte skoliózu, bude vás potrebné často kontrolovať na zvýšenie zakrivenia chrbtice. Pri liečbe mekasermínom boli pozorované tiež bolesti svalov.

Reprodukčný systém

Pri liečbe mekasermínom sa pozorovalo zväčšenie prsníkov.

Tráviaca sústava

Pri liečbe mekasermínom sa objavila bolesť brucha.

Zmeny na pokožke a vo vlasoch:

Pri liečbe mekasermínom bolo pozorované zhrubnutie kože, pigmentové škvrny a abnormálna štruktúra vlasov.

Reakcie v mieste vpichu

Pri liečbe INCRELEXom boli hlásené reakcie zahŕňujúce bolesť, podráždenie, krvácanie, modriny, začervenanie a stvrdnutie. Reakciám v mieste vpichu možno predísť zmenou miesta vpichu pri každom podaní injekcie (striedaním miest podania injekcie).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Zvýšený tlak v mozgu (vnútrolebečná hypertenzia)

INCRELEX môže niekedy spôsobovať dočasné zvýšenie tlaku v mozgu. Medzi príznaky vnútrolebečnej hypertenzie môžu patriť zmeny vo videní, bolesť hlavy, nevoľnosť a/alebo vracanie. Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, povedzte o tom lekárovi. Lekár dokáže skontrolovať, či ide o vnútrolebečnú hypertenziu. Ak ide o tento stav, lekár môže rozhodnúť o dočasnom znížení alebo prerušení liečby mekasermínom. Po odznení tohto stavu možno začať používať mekasermín znova.

Srdcové abnormality

Niektorí pacienti liečení mekasermínom vykazovali po ultrazvukovom vyšetrení srdca (echokardiogram) zväčšenie srdcového svalu a abnormality funkcie srdcovej chlopne. Váš lekár môže vykonať echokardiogram pred liečbou, počas liečby a po liečbe mekasermínom..

Reakcie v mieste vpichu

Reakcie vrátane vyrážky, opuchu tukových hŕč boli hlásené pri liečbe INCRELEXom. Reakciám v mieste vpichu sa dá vyhnúť tým, že sa mení miesto vpichu injekcie (striedaním miest podania injekcie).

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pri liečbe mekasermínom bolo pozorované zvýšenie telesnej hmotnosti.

Ďalšie menej časté vedľajšie účinky pozorované pri liečbe mekasermínom sú depresie a nervozita.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať INCRELEX

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na kartónovej škatuli a na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte vo vonkajšom obale, aby bola liekovka chránená pred svetlom.

Po prvom použití možno liekovku skladovať 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo INCRELEX obsahuje

- Liečivo je mekasermín. Jeden ml obsahuje 10 mg mekasermínu. Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg mekasermínu.

- Ďalšie zložky sú: benzylalkohol, chlorid sodný, polysorbát 20, ľadová kyselina octová, octan sodný a voda na injekcie (pozri časť 2 INCRELEX obsahuje benzylalkohol a sodík).

Ako vyzerá INCRELEX a obsah balenia

INCRELEX je bezfarebný až svetložltý a číry až slabo opaleskujúci roztok na injekciu dodávaný v sklenej injekčnej liekovke uzatvorenej zátkou a viečkom. Injekčná liekovka obsahuje 4 ml roztoku.

Veľkosť balenia je 1 liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**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
Tel: +370 37 366307

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67622233

Česká republika
Ipsen Pharma, s.r.o
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva, Hrvatska
Ipsen Pharma Lietuvos filialas
Lietuva
Tel. + 370 37 337854

Hrvatska
Biomapas Zagreb d.o.o.,
Tel: +385 17 757 094

Magyarország
Ipsen Pharma SAS Magyarországi
Tel.: + 36 1 555 5930

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

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/TeL.: + 40 (021) 231 27 20

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Sú tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je k dispozícii vo všetkých EÚ/EEA jazykoch na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

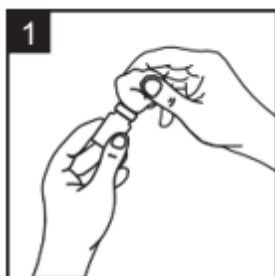
<-----

NÁVOD NA POUŽITIE

Liek INCRELEX sa podáva pomocou sterilných jednorazových injekčných striekačiek a injekčných ihlích, ktoré majú byť poskytnuté lekárom alebo, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Injekčné striekačky musia mať dostatočne malý objem, aby sa z injekčnej liekovky mohla natiahnuť primerane presne predpísaná dávka.

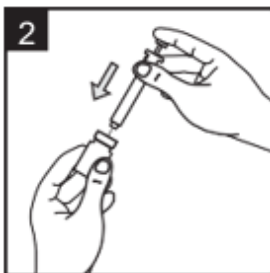
Príprava dávky:

1. Pred prípravou lieku INCRELEX pre seba si umyte ruky.
2. Pri každom podávaní dávky použite novú jednorazovú injekčnú ihlu a injekčnú striekačku. Injekčné striekačky a injekčné ihly použite len raz. Vhodným spôsobom ich zlikvidujte do kontajnera na ostré predmety (akým je kontajner na biologicky nebezpečný odpad), tvrdého plastového kontajnera (akým je fľaša na saponát) alebo kovovej nádoby (akým je prázdna kávová nádoba). Injekčné ihly a injekčné striekačky **nikdy** nezdieľajte.
3. Skontrolujte kvapalinu, či je číra a bezfarebná. Nepoužívajte ju po dátume expirácie (ktorý je uvedený na obale po EXP a vzťahuje sa na posledný deň v danom mesiaci) alebo ak je zakalená alebo v nej vidíte častice. Ak liekovka zamrzne, zlikvidujte ju. Spýtajte sa vášho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužívate.
4. Ak používate novú injekčnú liekovku, odstráňte ochranné viečko. Neodstraňujte gumovú zátku.
5. Gumovú zátku injekčnej liekovky utrite tampónom namočeným v alkohole, aby sa predišlo kontaminácii liekovky mikroorganizmami, ktoré sa do nej môžu dostať opakovaným zavádzaním ihlích (obr. č. 1).



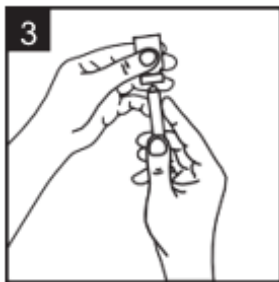
Obr. č. 1:
Vrchnú časť
utrite alkoholom.

6. Skôr než do injekčnej liekovky vsuniete injekčnú ihlu, potiahnite piestik dozadu, aby sa do injekčnej striekačky zodpovedajúcej predpísanej dávke dostal vzduch. Injekčnú ihlu vsuňte cez gumový vrch injekčnej liekovky a zatlačte piestik, čím sa do injekčnej liekovky vstreknú vzduch (obr. č. 2).



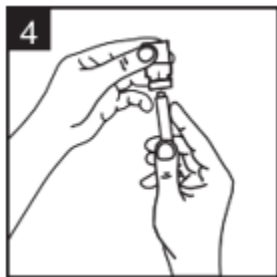
Obr. č. 2: Do injekčnej liekovky vstreknú vzduch.

7. Injekčnú striekačku ponechajte v injekčnej liekovke a obe otočte hornou časťou nadol. Injekčnú striekačku a injekčnú liekovku držte pevne (obr. č. 3).

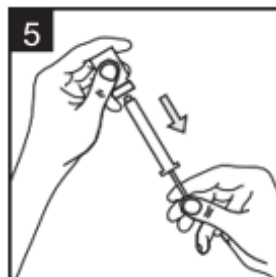


Obr. č. 3: Príprava na natiahnutie tekutiny.

8. Skontrolujte, či špička injekčnej ihly je v tekutine (obr. č. 4). Potiahnutím piestika natiahnite do injekčnej striekačky správnu dávku (obr. č. 5).

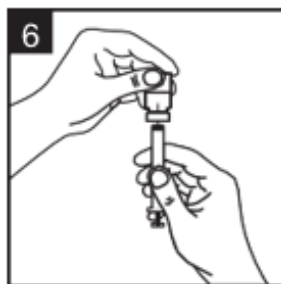


Obr. č. 4: Špička
v tekutine



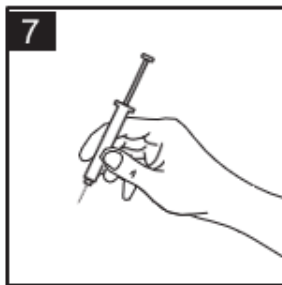
Obr. č. 5: Natiahnutie
správnej dávky

9. Skôr než z injekčnej liekovky vyberiete injekčnú ihlu, skontrolujte, či v injekčnej striekačke nie sú vzduchové bubliny. Ak sa v injekčnej striekačke nachádzajú vzduchové bubliny, injekčnú liekovku aj injekčnú striekačku držte rovno hore a poklepkávajte na bočnú stranu injekčnej striekačky, kým bubliny nevyplávajú nahor. Piestikom vytlačte bubliny z injekčnej striekačky a naťahujte tekutinu, kým sa nedosiahne správna dávka (obr. č. 6).



Obr. č. 6: Odstráňte vzduchové
bubliny a injekčnú striekačku
doplňte.

10. Z injekčnej liekovky vytiahnite injekčnú ihlu a vymeňte ochranný kryt. Injekčnou ihlou sa ničoho nedotýkajte. Teraz je všetko pripravené na injekciu (obr. č. 7).



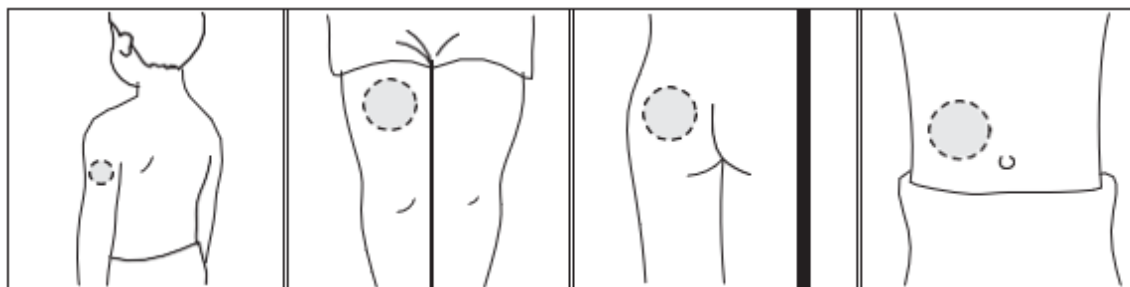
Obr. č. 7: Pripravené na injekciu

Vstreknutie dávky:

INCRELEX si podávajú podľa pokynov lekára.

Injekciu nepodávajú, ak nie ste schopný prijať potravu krátko pred alebo po injekcii.

1. Vyberte oblasť pre podanie injekcie – horná časť ramena, stehno, sedací sval alebo brucho (pozri nižšie). Miesto podania injekcie sa musí pri každej injekcii meniť (striedajte miesta podania injekcie), aby sa predišlo vytvoreniu hrčky tukového tkaniva pod vašou kožou (lipohypertrofia) spôsobenej opakovanými injekciami do rovnakého miesta.



Horná časť ramena

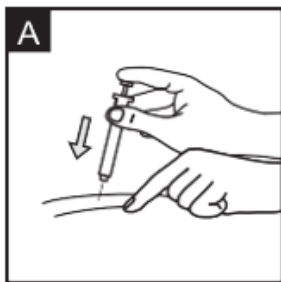
Stehno

Sedací sval

Brucho

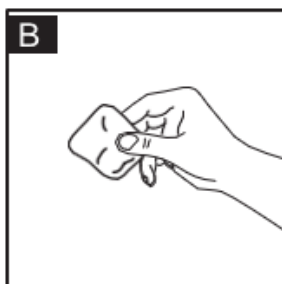
2. Miesto kde chcete podať injekciu očistíte pomocou alkoholu alebo mydla a vody. Miesto podania injekcie musí byť pred jej podaním suché.

3. Jemne napichnite kožu. Ihlu vsuňte tak, ako vám lekár predviedol. Uvoľnite kožu (obr. A).



Obr. A: Jemne napichnite kožu a podajte injekciu podľa pokynov.

4. Pomaly zatláčajte piestik injekčnej striekačky až do konca a uistite sa, či ste podali všetku tekutinu. Injekčnú ihlu vytiahnite von priamo a jemne zatlačte na miesto podania injekcie na niekoľko sekúnd gázou alebo vatou. **Oblasť netrite** (obr. B).



Obr. B: Zatlačte (netrite) gázou alebo vatou.

5. Dodržujte pokyny lekára ohľadne likvidácie injekčnej ihly a injekčnej striekačky. Na injekčnú striekačku nenasadzujte kryt. Použitá injekčná ihla a injekčná striekačka sa musia umiestniť do nádoby na ostré predmety (napríklad do nádoby na biologicky nebezpečný odpad), pevnej umelohmotnej nádoby (napríklad fľaše od čistiaceho prostriedku) alebo do kovovej nádoby (napríklad do prázdnej plechovky od kávy). Takéto nádoby sa musia uzavrieť a vhodne zlikvidovať spôsobom, akým vám lekár vysvetlil.