

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

INCRELEX 10 mg/ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 10 mg mekazermina\*.

Ena viala s 4 ml vsebuje 40 mg mekazermina\*.

\*Mekazermin je insulinu podoben rastni faktor-1 (IGF-1), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na kulturi celic *Escherichia coli*.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En mililiter vsebuje 9 mg benzilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Dolgotrajno zdravljenje zaostajanja v rasti pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, s potrjenim hudim primarnim pomanjkanjem insulinu podobnega ravnega faktorja-1 (primarno pomanjkanje IGF).

Hudo primarno pomanjkanje IGF je definirano kot:

- vrednost standardnega odklona (SDS) telesne višine  $\leq -3,0$  in
- osnovna raven IGF-1, manjša od 2,5. percentila, glede na starost in spol in
- zadostna količina GH.
- Izključitev sekundarnih oblik pomanjkanja IGF-1, kot so podhranjenost, hipopituitarizem, hipotiroidizem ali kronično zdravljenje s farmakološkimi odmerki kortikosteroidov.

Hudo primarno pomanjkanje IGF vključuje bolnike z mutacijami receptorjev za GH (GHR), post-GHR signalnih poti in okvar gena za IGF-1; pri teh bolnikih ne gre za pomanjkanje GH in zato ne moremo pričakovati, da se bodo zadostno odzvali na zdravljenje z eksogenim GH. V nekaterih primerih, kadar je to potrebno, si lahko zdravnik pri diagnosticiranju pomaga z izvedbo testa IGF-1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z mekazerminom mora voditi zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolnikov z motnjami rasti.

### Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej. Priporočeni začetni odmerek mekazermina je 0,04 mg/kg telesne mase dvakrat na dan v obliki subkutane injekcije. Če vsaj en teden ne pride do pojava neželenih učinkov, se lahko odmerek postopno povečuje za 0,04 mg/kg do največjega dovoljenega odmerka 0,12 mg/kg dvakrat na dan. Največjega dovoljenega odmerka 0,12 mg/kg dvakrat na dan se ne sme preseči, saj se v tem primeru lahko poveča tveganje za razvoj novotvorbe (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Če bolnik priporočenega odmerka ne prenaša, je potrebno presoditi o zdravljenju z nižjim odmerkom. Uspeh zdravljenja je treba ovrednotiti na osnovi hitrosti rasti. Najnižji odmerek, ki je povezan s pomembnim povečanjem rasti pri posameznem bolniku, je 0,04 mg/kg dvakrat na dan.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost mekazermina pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Podatkov ni na voljo.

Uporaba tega zdravila pri otrocih, mlajših od 2 let, tako ni priporočljiva.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara jeter*

Pri tej specifični skupini bolnikov s hudim primarnim pomanjkanjem IGF je podatkov glede farmakokinetike mekazermina pri otrocih z okvaro jeter malo. Odmerek je priporočljivo prilagoditi vsakemu bolniku posebej, kot je opisano pod odmerjanjem.

#### *Okvara ledvic*

Pri tej specifični skupini bolnikov s hudim primarnim pomanjkanjem IGF je podatkov glede farmakokinetike mekazermina pri otrocih z okvaro ledvic malo. Odmerek je priporočljivo prilagoditi vsakemu bolniku posebej, kot je opisano pod odmerjanjem.

### Način uporabe

Zdravilo INCRELEX je treba uporabljati v obliki subkutane injekcije neposredno pred ali po obroku oziroma prigrizku. Če se pri uporabi priporočenih odmerkov kljub zadostnemu vnosu hrane pojavi hipoglikemija, je treba odmerek zmanjšati. Če bolnik zaradi kateregakoli razloga ne more jesti, je treba zdravljenje s tem zdravilom začasno prekiniti.

Ob začetku zdravljenja in do vzpostavitve dobro toleriranega odmerka je priporočljivo spremljanje glukoze pred obrokom. Če se pojavijo pogosti simptomi hipoglikemije ali hude hipoglikemije, je potrebno spremljanje glukoze v krvi nadaljevati ne glede na stanje pred obrokom in, če je mogoče, v primeru simptomov hipoglikemije.

Odmerka mekazermina se ne sme nikoli zvišati, da bi se tako nadoknadil eden ali več izpuščenih odmerkov.

Zdravilo je treba vsakič injicirati na drugo mesto, da se prepreči nastanek lipohipertrofije.

Zdravila INCRELEX se ne sme uporabljati intravensko.

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Raztopina mora biti bistra takoj, ko jo vzamete iz hladilnika. Če je raztopina motna ali vsebuje delce, je ne smete injicirati.

Pri injiciranju zdravila INCRELEX je treba uporabljati sterilno injekcijsko brizgo in iglo za enkratno uporabo. Volumen injekcijske brizge mora biti dovolj majhen, da omogoča natančen odvzem predpisanega odmerka iz vial.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila INCRELEX je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih z aktivno novotvorbo ali sumom nanjo ali s katerikoli trenutnim ali preteklim stanjem, povezanim z večjim tveganjem za razvoj benigne ali maligne novotvorbe.

V primeru pojava znakov neoplazije je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravilo INCRELEX vsebuje benzilalkohol, zato se ga ne sme dajati nedonošenčkom ali novorojenčkom.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Benigne in maligne novotvorbe

Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zdravilom INCRELEX, obstaja večje tveganje za razvoj benigne in maligne novotvorbe, saj ima IGF-1 določen vpliv pri iniciaciji in napredovanju benignih in malignih tumorjev.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z zdravilom INCRELEX, poročali o pojavu tako benignih kot malignih novotvorb. Ti primeri so vključevali vrsto različnih novotvorb, vključno z redkimi, za otroke neobičajnimi novotvorbami (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo INCRELEX za neodobrene indikacije ali v odmerkih, ki so večji od priporočenih, je tveganje za razvoj novotvorbe lahko še večje. Trenutno poznavanje biologije IGF-1 kaže, da IGF-1 vpliva na razvoj novotvorb v vseh organih in tkivih. Zdravniki morajo biti pozorni na pojav kakršnegakoli simptoma, ki bi lahko nakazoval možen razvoj novotvorbe.

V primeru razvoja benigne ali maligne novotvorbe je treba zdravljenje z zdravilom INCRELEX dokončno prekiniti in pridobiti ustrezno mnenje zdravnika specialista.

Mekazermin ni nadomestilo za zdravljenje z GH.

Mekazermina se ne sme uporabljati za pospeševanje rasti pri bolnikih z zaprtimi epifizami.

Ker ima lahko mekazermin insulinu podobne hipoglikemične učinke, ga je treba uporabiti neposredno pred ali po obroku oziroma prigrizku. Posebna pozornost je potrebna pri majhnih otrocih, otrocih s hipoglikemijo v anamnezi in otrocih z nerednim prehranjevanjem. Bolniki se morajo 2 do 3 ure po uporabi odmerka izogibati vseh visoko tveganih dejavnosti, še posebej na začetku zdravljenja z mekazerminom, dokler se ne določi odmerek zdravila INCRELEX, ki ga bolnik dobro prenaša. Če je oseba s hudo hipoglikemijo nezavestna ali kako drugače nezmožna na običajen način zaužiti hrano, bo morda potrebna injekcija glukagona. Osebe s hudo hipoglikemijo v anamnezi morajo imeti na voljo glukagon. Na začetku zdravljenja je potrebno starše poučiti o znakih, simptomih in zdravljenju hipoglikemije, vključno z injiciranjem glukagona.

Pri osebah s sladkorno boleznijo bo med zdravljenjem s tem zdravilom morda treba zmanjšati odmerek insulina ali drugih antidiabetikov ali obojega.

Pred začetkom zdravljenja z mekazerminom je pri vseh bolnikih priporočljiva uporaba ehokardiograma. Ehokardiogram naj opravijo tudi bolniki, ki prenehajo z zdravljenjem. Bolnike z nenormalnim izvidom ali bolnike s kardiovaskularnimi simptomi je treba redno spremljati z ehokardiogramom.

Med uporabo tega zdravila so poročali o pojavu hipertrofije limfatičnega tkiva (npr. tonzilarnega) in zapletih povezanih s tem, kot so smrcanje, apneja v spanju in kronični izcedek iz srednjega ušesa. Bolniki morajo redno hoditi na preglede in ob pojavu kliničnih simptomov je potrebno te zaplete preprečiti oziroma uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z mekazerminom, so poročali o intrakranialni hipertenziji (IH) s papiledemom, motnjami vida, glavoboli, navzeo in/ali bruhanjem, podobno kot pri zdravljenju z GH. Znaki in simptomi, povezani z IH, so po prekinitvi zdravljenja minili. Na začetku zdravljenja z

mekazerminom je priporočljivo opraviti pregled očesnega ozadja in ga nato redno ponavljati med zdravljenjem ali v primeru pojava kliničnih simptomov.

Pri bolnikih s hitro rastjo lahko pride do zdrsa epifize glavice stegenice (z možnostjo povzročitve avaskularne nekroze) in napredovanja skolioze. Splošno pravilo je, da je treba med zdravljenjem z mekazerminom ta stanja in druge simptome in znake, za katere je znano, da so povezani z zdravljenjem z GH, spremljati. Vsakega bolnika, ki začne šepati ali toži zaradi bolečin v kolkih ali kolenih, je treba ustrezno pregledati.

Po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom INCRELEX, poročali o primerih preobčutljivosti, urtikarije, pruritusa in eritema, ki so se lahko pojavili sistemsko in/ali lokalno na mestu injiciranja. V majhnem številu primerov so poročali o anafilaksiji, pri kateri je bilo potrebno zdravljenje v bolnišnici. Starše in bolnike je treba opozoriti na možnost pojava tovrstnih reakcij in da morajo v primeru pojava sistemske alergijske reakcije zdravljenje takoj opustiti ter nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Če po enoletnem zdravljenju pri bolniku ni napredka, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti.

Pri osebah, pri katerih injiciranje IGF-1 povzroči alergijske reakcije, ki imajo po vbrizganju IGF-1 nepričakovano visoko raven IGF-1 v krvi ali se brez kakršnegakoli znanega vzroka ne odzovejo z rastjo, je morda ob vbrizganju IGF-1 prišlo do odziva s protitelesi. Lahko se tvorijo protitelesa anti-IGF-1 razreda IgE, protitelesa, ki se vežejo na učinkovino, oziroma nevtralizirajoča protitelesa. V tovrstnih primerih je treba razmisliti o testiranju protiteles.

#### Pomožne snovi

Zdravilo INCRELEX vsebuje kot konzervans 9 mg/ml benzilalkohola.

Benzilalkohol lahko povzroči toksične in anafilaktoidne reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Odmerke insulina in/ali drugih hipoglikemičnih zdravil bo morda treba zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri vseh ženskah v rodni dobi je pred začetkom zdravljenja z mekazerminom priporočljivo izvesti test nosečnosti, ki mora biti negativen. Za vse ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi mekazermina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Tega zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo.

## Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom INCRELEX dojenje ni priporočljivo, saj ni dovolj podatkov o izločanju mekazermina v materino mleko.

## Plodnost

Teratogeno delovanje mekazermina so raziskovali v študiji pri podganah v odmerkih do 16 mg/kg (20-kratni največji priporočeni odmerek za človeka na osnovi telesne površine) in kuncih v odmerkih 0,5 mg/kg (2-kratni največji priporočeni odmerek za človeka na osnovi telesne površine). Pri teh odmerkih teratogenega delovanja pri plodovih podgan in kuncev niso zasledili. Mekazermin pri intravenskih odmerkih 0,25, 1 in 4 mg/dan (do 4-kratna klinična izpostavljenost pri uporabi največjega priporočenega odmerka za človeka na osnovi vrednosti AUC) ni vplival na plodnost podgan.

Vplivov mekazermina na nerojenega otroka niso raziskovali. Razpoložljivi zdravstveni podatki tako ne zadostujejo za oceno stopnje tveganja za plod. Študije z mekazerminom pri doječih materah niso bile izvedene. Nosečnice ali doječe matere zdravila INCRELEX ne smejo uporabljati. Vse ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja imeti negativen test nosečnosti, med zdravljenjem z zdravilom INCRELEX pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo INCRELEX ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev v primeru pojava hipoglikemije. Hipoglikemija je zelo pogost neželeni učinek.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek profila varnosti

Podatki o neželenih učinkih so bili pridobljeni v kliničnih preskušanjih pri skupno 413 bolnikih s pomanjkanjem IGF, vključno z 92 bolniki s hudim primarnim pomanjkanjem IGF. Podatke o neželenih učinkih so zbirali tudi v obdobju po začetku trženja zdravila.

V kliničnih preskušanjih so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobolu (44 %), hipoglikemiji (28 %), bruhanju (26 %), hipertrofiji na mestu injiciranja (17 %) in vnetju srednjega ušesa (17 %).

Intrakranialna hipertenzija/zvišan intrakranialni tlak se je v kliničnih preskušanjih pojavil pri 4 bolnikih (0,96 %). Ta neželeni učinek se je pojavil pri osebah, starih od 7 do 9 let, ki se predhodno še niso zdravile.

Med kliničnimi preskušnji uporabe zdravila pri drugih indikacijah, ki so bila izvedena pri vsega skupaj približno 300 bolnikih, so pri 8 % bolnikov poročali o pojavu lokalne in/ali sistemske preobčutljivosti. O sistemski preobčutljivosti so poročali tudi v obdobju po začetku trženja zdravila, nekatera od teh poročil pa so kazala na anafilaksijo. V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali tudi o pojavu lokalne preobčutljivosti.

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo protitelesa proti mekazerminu. Upočasnitve rasti kot posledice tvorbe protiteles niso opazili.

#### Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) neželeni učinki, ki so se pojavili med kliničnimi preskušnji. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. O drugih neželenih učinkih so poročali v obdobju po začetku trženja zdravila INCRELEX. Ker so bila ta poročila pridobljena spontano iz populacije bolnikov neznane velikosti, njihove pogostnosti ni mogoče zanesljivo oceniti (neznana).

### Preglednica 1: Neželjeni učinki

Organski sistem	Neželjeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih	Neželjeni učinki, opaženi v obdobju po prihodu zdravila na trg
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Pogosti</u> : hipertrofija timusa	
Bolezni imunskega sistema		<u>Neznana</u> : sistemska preobčutljivost (anafilaksija, generalizirana urtikarija, angioedem, dispneja), lokalne alergijske reakcije na mestu injiciranja (srbenje, urtikarija)
Presnovne in prehranske motnje	<u>Zelo pogosti</u> : hipoglikemija <u>Pogosti</u> : hipoglikemični krči, hiperglikemija	
Psihiatrične motnje	<u>Občasni</u> : depresija, živčnost	
Bolezni živčevja	<u>Zelo pogosti</u> : glavobol <u>Pogosti</u> : konvulzije, omotica, tremor <u>Občasni</u> : benigna intrakranialna hipertenzija	
Očesne bolezni	<u>Pogosti</u> : papiledem	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Zelo pogosti</u> : vnetje srednjega ušesa <u>Pogosti</u> : naglušnost, bolečina v ušesih, izliv v srednjem ušesu	
Srčne bolezni	<u>Pogosti</u> : srčni šum, tahikardija <u>Občasni</u> : kardiomegalija, ventrikularna hipertrofija, insuficienca mitralne zaklopke, insuficienca trikuspidalne zaklopke	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Pogosti</u> : sindrom apneje v spanju, adenoidna hipertrofija, tonzilarna hipertrofija, smrčanje	
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> : bruhanje, bolečina v zgornjem delu abdomna <u>Pogosti</u> : abdominalna bolečina	
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti</u> : hipertrofija kože, nenormalna tekstura las	<u>Neznana</u> : izpadanje las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Zelo pogosti</u> : artralgiya, bolečina v udih <u>Pogosti</u> : skolioza, mialgiya	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>Pogosti</u> : melanocitni nevus	<u>Neznana</u> : benigne in maligne novotvorbe
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Pogosti</u> : ginekomastija	

Organski sistem	Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih	Neželeni učinki, opaženi v obdobju po prihodu zdravila na trg
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> : hipertrofija na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja <u>Pogosti</u> : bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, rdečina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja <u>Občasni</u> : izpuščaj na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, lipohipertrofija	
Preiskave	<u>Občasni</u> : povečanje telesne mase	
Kirurški in drugi medicinski posegi	<u>Pogosti</u> : inseriranje ušesne troblje	

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Novotvorbe

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z zdravilom INCRELEX, poročali o pojavu benignih in malignih novotvorb. Ti primeri so vključevali vrsto različnih novotvorb, vključno z redkimi, za otroke neobičajnimi novotvorbami (glejte poglavje 4.4 in 4.3).

##### Sistemska/lokalna preobčutljivost

###### Klinično preskušanje

Med kliničnimi preskušaji uporabe zdravila pri drugih indikacijah (vsega skupaj pri približno 300 bolnikih) so pri 8 % bolnikov poročali o pojavu lokalnih in/ali sistemskih preobčutljivostnih reakcij. Vsi primeri so bili blagi ali zmerni. O resnih primerih niso poročali.

###### Poročila po prihodu zdravila na trg

Sistemska preobčutljivost, vključno s simptomi, kot so anafilaksija, generalizirana urtikarija, angioedem in dispneja. V primerih, ki so nakazovali na anafilaksijo, so simptomi vključevali urtikarijo, angioedem in dispnejo. Nekateri bolniki so potrebovali zdravljenje v bolnišnici. Po ponovni uvedbi zdravljenja se simptomi niso ponovili pri vseh bolnikih. Poročali so tudi o pojavu lokalnih alergijskih reakcij na mestu injiciranja, najpogosteje o srbenju in urtikariji.

##### Hipoglikemija

O pojavu ene ali več epizod hipoglikemije so poročali pri 115 oseb (28 %). Pri 6 od teh oseb so se enkrat ali večkrat pojavili hipoglikemični krči. Če so bolniki neposredno pred ali po uporabi zdravila INCRELEX zaužili obrok hrane ali prigrizek, se simptomi hipoglikemije običajno niso pojavili.

##### Hipertrofija na mestu injiciranja

V kliničnih preskušanjih se je hipertrofija na mestu injiciranja pojavila pri 71 oseb (17 %) in je običajno bila posledica nedoslednega menjavanja mesta injiciranja. Po ustreznem menjavanju mest injiciranja se je stanje izboljšalo.

##### Hipertrofija tonzil

O hipertrofiji tonzil so poročali pri 38 oseb (9 %), še posebej v prvem in drugem letu zdravljenja, v kasnejših letih pa je bila pojavnost hipertrofije tonzil manjša.



### Smrčanje

Smrčanje je bilo najpogostejše v prvem letu zdravljenja. O smrčanju so poročali pri 30 osebah (7 %).

### Intrakranialna hipertenzija/zvišan intrakranialni tlak

O intrakranialni hipertenziji/zvišanem intrakranialnem tlaku so poročali pri 4 osebah (0,96 %). Pri dveh osebah so zdravljenje z zdravilom INCRELEX prekinili in ga nato niso več uvedli, pri dveh osebah pa se neželeni učinek po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom INCRELEX v zmanjšanem odmerku ni ponovil. Pri vseh štirih osebah je stanje izzvenelo brez posledic.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri akutnem prevelikem odmerjanju se lahko pojavi hipoglikemija. Zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja mekazermina mora biti usmerjeno k ublažitvi hipoglikemičnih učinkov. Bolnik mora peroralno zaužiti glukozo ali hrano. Če se pojavi nezavest, bo bolnik za prekinitev hipoglikemičnega učinka morda moral prejeti glukozo intravensko ali glukagon parenteralno.

Zaradi dolgotrajnega prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo znaki in simptomi akromegalije ali gigantizma. Preveliko odmerjanje lahko povzroči suprafiziološke vrednosti IGF-1, kar pa lahko poveča tveganje za razvoj benignih in malignih novotvorb.

V primeru akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom INCRELEX nemudoma prekiniti. V primeru ponovne uvedbe zdravljenja pa odmerek zdravila INCRELEX ne sme preseči priporočenega dnevnega odmerka (glejte poglavje 4.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, somatropin in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC03

Mekazermine je humani insulinu podoben rastni faktor-1 (rhIGF-1), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA. IGF-1 sestavlja 70 aminokislin v eni verigi s tremi intramolekularnimi disulfidnimi mostički. Njegova molekulska masa je 7.649 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravila je enako endogenemu humanemu IGF-1. Sinteza proteina rhIGF-1 poteka v bakterijah (*E. coli*), ki imajo vstavljen gen za humani IGF-1.

### Mehanizem delovanja

Insulinu podoben rastni faktor-1 (IGF-1) je glavni hormonski posrednik telesne rasti. V običajnih pogojih se rastni hormon (GH) veže na odgovarjajoče receptorje v jetrih in drugih tkivih ter spodbuja sintezo/izločanje IGF-1. V ciljnim tkivu IGF-1 aktivira receptor za IGF-1 tipa 1, ki je homologen z receptorji za insulin, kar pripelje do znotrajceličnega signaliziranja, kar spodbudi številne procese, ki vodijo v telesno rast. Presnovno delovanje IGF-1 je deloma usmerjeno k spodbujanju privzema glukoze, maščobnih kislin in aminokislin, tako da presnova oskrbuje rastoča tkiva.

### Farmakodinamični učinki

Dokazani so bili naslednji učinki endogenega humanega IGF-1:

#### Rast tkiva

Rast okostja, ki se odvija na področju epifiznih plošč na koncih rastoče kosti. GH in IGF-1 neposredno spodbujata rast in presnovo celic epifiznih plošč.

Rast organov: pri dajanju rhIGF-1 podganam s pomanjkanjem IGF-1 so zasledili rast tako celotnega telesa kot organov.

Celična rast: receptorji za IGF-1 se nahajajo na večini vrst celic in v večini tkiv. IGF-1 deluje mitogeno, kar vodi k povečanju števila celic v telesu.

#### Presnova ogljikovih hidratov

IGF-1 zavira sintezo glukoze v jetrih in spodbuja porabo glukoze v perifernih tkivih ter lahko zmanjša koncentracijo glukoze v krvi in povzroči hipoglikemijo.

IGF-1 zavira izločanje insulina.

#### Presnova kosti/mineralov

Cirkulirajoči IGF-1 ima pomembno vlogo pri večanju in vzdrževanju kostne mase. IGF-1 povečuje gostoto kosti.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Z zdravilom INCRELEX je bilo izvedenih pet kliničnih študij (4 odprte študije in 1 dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija). Med kliničnimi študijami je 92 otrok s hudim primarnim pomanjkanjem IGF prejemalo zdravilo subkutano. Odmerki so se v splošnem gibali od 60 do 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dvakrat na dan. Bolniki so bili vključeni v študije na osnovi ekstremno nizke telesne višine, počasne rasti, nizkih koncentracij IGF-1 v serumu in normalnega izločanja GH. Pred vključitvijo v študijo se 83 od 92 bolnikov predhodno še ni zdravilo z zdravilom INCRELEX. Vsaj 1-letno zdravljenje z zdravilom INCRELEX je bilo dokončano pri 81 bolnikih. Izhodiščne lastnosti 81 bolnikov, ki so jih vrednotili pri primarnih in sekundarnih analizah učinkovitosti kombiniranih študij, so bile (povprečna vrednost  $\pm$  SD): kronološka starost (leta):  $6,8 \pm 3,8$ ; starostni razpon (leta): 1,7 do 17,5; telesna višina (cm):  $84,1 \pm 15,8$ ; vrednost standardnega odklona (*Standard deviation score* - SDS) telesne višine:  $-6,9 \pm 1,8$ ; hitrost rasti (cm/leto):  $2,6 \pm 1,7$ ; SDS hitrosti rasti:  $-3,4 \pm 1,6$ ; IGF-1 (ng/ml):  $24,5 \pm 27,9$ ; SDS IGF-1:  $-4,2 \pm 2,0$ ; in zrelost kosti (leta):  $3,8 \pm 2,8$ . Od teh je 72 oseb (89 %) imelo fenotip, podoben Laronovemu sindromu, 7 oseb (9 %) delecijo gena za GH, 1 oseba (1 %) nevtralizirajoča protitelesa proti GH in 1 oseba (1 %) izolirano genetsko pomanjkanje GH. 46 oseb (57 %) je bilo moškega spola in 66 oseb (81 %) belcev. 74 oseb (91 %) je bilo v izhodišču v obdobju pred začetkom spolnega dozorevanja.

Letni rezultati o hitrost rasti, SDS hitrosti rasti in SDS telesne višine do 8. leta so prikazani v preglednici 2. Podatki o hitrosti rasti pred začetkom zdravljenja so bili na voljo za 75 oseb. Pri osebah, ki so dokončale enoletno zdravljenje, so hitrost rasti v danem letu zdravljenja s parnim t-testom primerjali s hitrostjo rasti pred začetkom zdravljenja. Hitrost rasti od 2. do 8. leta je ostala statistično večja v primerjavi z izhodiščem. Pri 21 predhodno nezdravljenih osebah s skoraj odraslo telesno višino je povprečna ( $\pm$  SD) razlika med opaženim povečanjem telesne višine v primerjavi s pričakovano po Laronu v povprečju po 11 letih zdravljenja znašala približno 13 cm ( $\pm$  8 cm).

**Preglednica 2: Letni rezultati telesne višine glede na število let zdravljenja z zdravilom INCRELEX**

	Pre-Tx	Leto 1	Leto 2	Leto 3	Leto 4	Leto 5	Leto 6	Leto 7	Leto 8
<b>Hitrost rasti (cm/leto)</b>									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Povprečje (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)
Povprečje (SD) za spremembo iz 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-vrednost za spremembo iz pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
<b>SDS hitrosti rasti</b>									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Povprečje (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)
Povprečje (SD) za spremembo iz 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-vrednost za spremembo iz pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
<b>SDS telesne višine</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Povprečje (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)
Povprečje (SD) za spremembo iz 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-vrednost za spremembo iz pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = pred zdravljenjem, SD = standardna deviacija, SDS = vrednost standardnega odklona

[1] P-vrednosti za primerjanje z vrednostmi pre-Tx so bile izračunane s pomočjo parnega t-testa.

Pri osebah z znano zrelostjo kosti za vsaj 6 let po uvedbi zdravljenja je bilo povprečno povečanje zrelosti kosti primerljivo s povprečnim povečanjem kronološke starosti. Pri teh osebah tako ni opaziti klinično pomembnega izboljšanja zrelosti kosti v primerjavi s kronološko starostjo.

Učinkovitost je odvisna od odmerka. Odmerek 120 µg/kg subkutano dvakrat na dan je bil povezan z največjim odzivom rasti.

Med vsemi osebami, vključenimi v vrednotenje varnosti (n=92), so pri 83 % oseb poročali o pojavu vsaj enega neželenega učinka med potekom študij. V času študij smrtnih primerov ni bilo. Zaradi neželenih učinkov iz študij ni bila izključena nobena oseba.

Hipoglikemija je bila najpogosteje poročani neželeni učinek, zato je posebno pozornost treba nameniti uporabi zdravila v času obrokov.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah".

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri osebah s hudim primarnim pomanjkanjem IGF absolutna biološka uporabnost mekazermina po subkutanem injiciranju ni bila določena. Biološka uporabnost mekazermina po subkutanem dajanju zdravim osebam je glede na poročila približno 100-odstotna.

### Porazdelitev

IGF-1 se v krvi veže na šest vezavnih proteinov za IGF (proteini IGFBP). Približno 80 % IGF-1 je vezanega v kompleksu z IGFBP-3 in acidolabilno podenoto. Pri osebah s hudim primarnim pomanjkanjem IGF je koncentracija IGFBP-3 manjša, posledično je pri njih očistek IGF-1 večji kot pri zdravih osebah. Pri 12 osebah s hudim primarnim pomanjkanjem IGF so ocenili, da je skupni volumen porazdelitve IGF-1 po subkutanem dajanju zdravila INCRELEX v odmerku 0,045 mg/kg mekazermina 0,257 ( $\pm$  0,073) l/kg (povprečna vrednost  $\pm$  SD). Ocenjeno je bilo, da se skupni volumen porazdelitve povečuje z zviševanjem odmerka mekazermina. Podatki o koncentraciji nevezanega IGF-1 po dajanju zdravila INCRELEX so pomanjkljivi.

### Biotransformacija

IGF-1 se presnavlja v jetrih in v ledvicah.

### Izločanje

Pri treh otrocih s hudim primarnim pomanjkanjem IGF je bilo ocenjeno, da je po enkratnem subkutanem odmerku 0,12 mg/kg povprečni končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) celokupnega IGF-1 5,8 ur. Očistek celokupnega IGF-1 je obratno sorazmeren s serumsko koncentracijo IGFBP-3. Pri 12 bolnikih s serumsko koncentracijo IGFBP-3 3 mg/l je bil sistemski očistek (CL/F) celokupnega IGF-1 0,04 l/h/kg.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starostniki

Pri osebah, starejših od 65 let, farmakokinetika zdravila INCRELEX ni bila raziskana.

#### Otroci

Pri osebah, mlajših od 12 let, farmakokinetika zdravila INCRELEX ni bila raziskana.

#### Spol

Pri mladostnikih s primarnim pomanjkanjem IGF in pri zdravih odraslih se farmakokinetika zdravila INCRELEX med osebami moškega in ženskega spola ni pomembneje razlikovala.

#### Rasa

Podatki niso na voljo.

#### Okvara ledvic

Pri otrocih z okvaro ledvic študije niso bile izvedene.

#### Okvara jeter

Študije, ki bi določile vpliv okvare jeter na farmakokinetiko mekazermina, niso bile izvedene.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, v študijah na živalih pa so jih opazili pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in bi lahko bili klinično pomembni, so naslednji:

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah in kuncih so vpliv na sposobnost razmnoževanja raziskovali po intravenskem dajanju, ne pa tudi po subkutanem, ki je običajni način dajanja pri klinični uporabi. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost in nosečnost, vendar pa zaradi drugačne poti uporabe ustreznost teh ugotovitev ni jasna. Prehajanje mekazermina preko posteljice ni bilo raziskano.

### Kancerogeni potencial

Podgane vrste Sprague Dawley so do dve leti prejemale mekazermin subkutano v odmerkih 0; 0,25; 1; 4 in 10 mg/kg/dan. Pri samcih podgan so pri odmerkih 1 mg/kg/dan in več ( $\geq 1$ -kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi najvišjega priporočenega odmerka na osnovi AUC) in pri samicah podgan pri vseh odmerkih ( $\geq 0,3$ -kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi najvišjega priporočenega odmerka na osnovi AUC) opazili večjo pojavnost hiperplazije sredice nadledvične žleze in feokromocitoma.

Pri samcih podgan so pri odmerkih 4 in 10 mg/kg/dan ( $\geq 4$ -kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi najvišjega priporočenega odmerka na osnovi AUC) opazili večjo pojavnost keratoakantomov na koži. Pri samcih in samicah podgan so pri odmerkih 10 mg/kg/dan (7-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi najvišjega priporočenega odmerka na osnovi AUC) opazili večjo pojavnost karcinoma mlečne žleze. Pri študijah karcinogenosti so opazili večjo umrljivost zaradi hipoglikemije, povzročene z IGF-1.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzilalkohol  
natrijev klorid  
polisorbat 20  
koncentrirana očetna kislina (ledocet)  
natrijev acetat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

#### Po odprtju

Dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo kemično in fizikalno stabilno 30 dni, če se ga shranjuje pri temperaturi od 2 °C - 8 °C.

Iz mikrobiološkega vidika se sme zdravilo po odprtju hraniti največ 30 dni pri temperaturi od 2 °C - 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5-ml viala (steklo tipa I), ki je zaprta z zamaškom (klorobutil/izoprenski polimer) in tesnilom (obarvana plastika).

Ena viala vsebuje 4 ml raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo INCRELEX je na voljo v obliki večodmerne sterilne raztopine.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/402/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. avgust 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. junij 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Švica

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue Ethé Virton  
28100 Dreux  
Francija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo INCRELEX, že ob prihodu zdravila na trg na voljo paket izobraževalnih gradiv za zdravnika, ki vsebuje naslednje:

- Informacije o zdravilu
- Informacije o zdravilu INCRELEX za zdravnike (kartico z informacijami, vodnik za odmerjanje in kalkulator odmerkov)
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnika

Informacije o zdravilu INCRELEX za zdravnika morajo vsebovati naslednje ključne elemente:

- Dokumentirati diagnozo hudega primarnega pomanjkanja IGF-1.
- Poučiti starše o znakih, simptomih in zdravljenju hipoglikemije, vključno z injekcijo glukagona.
- Staršem pojasniti korist zdravljenja z zdravilom INCRELEX v primerjavi s povečanim tveganjem za razvoj benigne in maligne novotvorbe.
- Uporaba zdravila INCRELEX je kontraindicirana v primeru aktivne novotvorbe ali suma nanjo ali kateregakoli trenutnega ali preteklega stanja, povezanega s povečanim tveganjem za razvoj benigne ali maligne novotvorbe. V primeru pojava znakov novotvorbe je treba zdravljenje dokončno prekiniti.
- Dokumentirati oceno bolnikove anamneze in dejavnikov tveganja za razvoj novotvorb, da se zagotovi izključitev kontraindikacij.
- Staršem pojasniti, da morajo spremljati morebiten pojav kakršnihkoli novih tvorb oziroma znake in simptome, ki bi lahko bili povezani z benigno ali maligno novotvorbo, in v primeru suma nanje nemudoma obvestiti zdravnika.
- Preprečevanje prevelikega odmerjanja z natančnim upoštevanjem navodil za uporabo, v primeru prevelikega odmerjanja pa obvladovanje neželenih učinkov s prekinitvijo zdravljenja ali z zmanjšanjem odmerka.
- Bolniki morajo imeti redne preglede ušes, nosu in grla. Pri pojavu kliničnih simptomov je treba preprečiti tovrstne morebitne zaplete ali začeti z ustreznim zdravljenjem.
- Izvesti rutinski fundoskopski pregled pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem ali pri pojavu kliničnih simptomov.
- Pri bolnikih s hitro rastjo se lahko pojavita zdrs epifize glavnice stegenice in napredovanje skolioze. Med zdravljenjem z zdravilom INCRELEX je treba ta stanja spremljati.
- Obvestiti starše in bolnike, da so možne sistemske alergijske reakcije in da je treba zdravljenje prekiniti ter takoj poiskati ustrezno zdravniško pomoč, če do njih pride.
- Informacije o vzorčenju imunogenih lastnosti.

Informacije za bolnika o zdravilu INCRELEX mora vsebovati naslednje informacije:

- Zdravilo INCRELEX je treba dati neposredno pred ali po obroku oziroma prigrizku, saj ima insulinu podobne hipoglikemične učinke.
- Znaki in simptomi hipoglikemije. Navodila za zdravljenje hipoglikemije. Starši in skrbniki morajo vedno zagotoviti, da ima otrok vir sladkorja. Navodila o dajanju glukagona v primeru pojava hude oblike hipoglikemije.
- Zdravila INCRELEX ni dovoljeno dajati, če bolnik zaradi kakršnegakoli razloga ne more jesti. Odmerka zdravila INCRELEX ni dovoljeno podvojiti, če je bil izpuščen en ali več odmerkov.
- Bolniki bi se morali 2 do 3 ure po prejemu odmerka izogibati visoko tveganim dejavnostim (npr. napornim oblikam fizične aktivnosti), še posebej na začetku zdravljenja z zdravilom INCRELEX, vse dokler se ne določi odmerek zdravila INCRELEX, ki ga bolnik dobro prenaša.

- Bolniki ali starši morajo ob pojavu suma na razvoj benigne ali maligne novotvorbe o tem nemudoma obvestiti zdravnika.
- Navodila za spreminjanje in menjavanje vbodnega mesta za vsako injekcijo, da bi se izognili razvoju lipohipertrofije.
- Navodila za poročanje o pojavu ali poslabšanju smrčanja, kar lahko nakazuje povečano rast tonzil in/ali adenoidnega tkiva po začetku zdravljenja z zdravilom INCRELEX.
- Navodila za poročanje zdravniku o pojavu hudega glavobola, zamegljenega vida in s tem povezane slabosti ter bruhanja.
- Navodila za poročanje zdravniku o pojavu šepanja ali bolečinah v kolku ali kolenu, da se stanje lahko ovrednoti.

Dodatno bodo na voljo vodnik za odmerjanje in kalkulator odmerkov za zdravnike in bolnike, ki vključujejo podatke za povečanje odmerka pri posameznem bolniku z namenom zmanjševanja tveganja napak pri uporabi zdravila in hipoglikemije.

#### **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Da bi ocenili dolgoročno varnost mekazermina, kjer se je zdravljenje začelo v zgodnjem otroštvu in se nadaljuje v odraslem obdobju, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate neintervencijske varnostne študije (Global Increlex Patient Registry)	Navedba smiselno ni potrebna. Letna poročila o študiji bodo predložena ob letni ponovni oceni

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INCRELEX 10 mg/ml raztopina za injiciranje  
mekazermin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 10 mg mekazermina.  
Ena viala vsebuje 40 mg mekazermina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi so: benzilalkohol, natrijev klorid, polisorbata 20, koncentrirana očetna kislina (ledocet), natrijev acetat in voda za injicije.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
Ena viala s 4 ml za večkratno uporabo.  
40 mg/4 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po prvem odprtju porabite v 30 dneh.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma

65, quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/402/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

INCRELEX

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

INCRELEX 10 mg/ml injekcija  
mekazermin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

40 mg/4 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### INCRELEX 10 mg/ml raztopina za injiciranje mekazermin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo INCRELEX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo INCRELEX
3. Kako uporabljati zdravilo INCRELEX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INCRELEX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo INCRELEX in za kaj ga uporabljamo**

- Zdravilo INCRELEX je na voljo v obliki tekočine in vsebuje mekazermin, ki je sintezni insulinu podoben rastni faktor-1 (IGF-1), podoben IGF-1, ki ga proizvaja človeško telo.
- Uporabljamo ga za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so za svojo starost zelo nizke rasti, ker njihova telesa ne proizvajajo dovolj IGF-1. To stanje imenujemo primarno pomanjkanje IGF-1.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo INCRELEX**

##### **Ne uporabljajte zdravila INCRELEX**

- če imate trenutno kakršenkoli tumor ali tumorsko tvorbo, bodisi maligno bodisi benigno.
- če ste imeli rakavo obolenje v preteklosti.
- če imate kakršnokoli stanje, ki bi lahko bilo povezano z večjim tveganjem za razvoj rakavega obolenja.
- če ste alergični na mekazermin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- pri nedonošenčkih ali novorojenčkih, ker zdravilo vsebuje benzilalkohol.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zdravilom INCRELEX, obstaja večje tveganje za razvoj tumorjev in tumorskih tvorbo (tako malignih kot benignih). Če se med zdravljenjem ali po njem pojavi kakršnakoli tumorska tvorba, sprememba na koži ali katerikoli drug nepričakovani simptom, o tem nemudoma obvestite zdravnika, saj bi mekazermin lahko vplival na razvoj rakavega obolenja.

Pred začetkom uporabe zdravila INCRELEX se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ukrivljeno hrbtenico (skolioza). Napredovanje skolioze je treba nadzirati.
- če začnete šepati ali začutite bolečino v kolku ali kolenu.
- če imate povečane tonzile (tonzilarna hipertrofija). V tem primeru so potrebni redni zdravniški pregledi.
- če imate simptome povišanega tlaka v možganih (intrakranialna hipertenzija), kot so spremembe vida, glavobol, slabost in/ali bruhanje, se posvetujte z zdravnikom.
- če se pojavi reakcija na mestu injiciranja ali splošna alergijska reakcija na zdravilo INCRELEX. Če se pojavi izpuščaj na enem mestu, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Če se pojavi splošna alergijska reakcija (koprivnica, oteženo dihanje, omedlevica ali kolaps ter splošno slabo počutje), nemudoma poiščite najbližjo zdravniško pomoč.
- če ste nehali rasti (rastne plošče kosti so zaprte). V tem primeru vam zdravljenje z zdravilom INCRELEX ne bo koristilo, zato zdravila ne smete uporabljati.

### **Otroci, mlajši od 2 let**

Uporabe tega zdravila pri otrocih, mlajših od 2 let, niso raziskovali, zato pri njih uporaba tega zdravila ni priporočljiva.

### **Druga zdravila in zdravilo INCRELEX**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravnika še posebej obvestite, če se zdravite z insulinom ali drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik bo odmerek teh zdravil morda moral prilagoditi.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Za vse ženske v rodni dobi je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z mekazerminom opravijo test nosečnosti in da je le-ta negativen. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z mekazerminom uporabljati učinkovito obliko kontracepcije.

V primeru nosečnosti je treba zdravljenje z mekazerminom prekiniti.

Doječe matere mekazermina ne smejo uporabljati.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Mekazermin lahko povzroči hipoglikemijo (zelo pogost neželeni učinek, glejte poglavje 4), ki lahko vpliva na sposobnost koncentracije in reagiranja ter tako zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

2 do 3 ure po uporabi odmerka se morate izogibati visoko tveganih dejavnosti (npr. vožnje, itd.), še posebej na začetku zdravljenja z zdravilom INCRELEX, dokler se ne določi odmerek zdravila INCRELEX, pri katerem se neželeni učinki, ki bi lahko imeli negativen vpliv na tovrstne aktivnosti, ne pojavijo.

### **Zdravilo INCRELEX vsebuje benzilalkohol in natrij**

Zdravilo INCRELEX vsebuje kot konzervans benzilalkohol, ki lahko povzroči toksične in alergijske reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **3. Kako uporabljati zdravilo INCRELEX**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni odmerek je od 0,04 do 0,12 mg/kg bolnikove telesne mase dvakrat na dan. Glejte "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila.

Zdravilo INCRELEX si injicirajte pod kožo neposredno pred ali po obroku oziroma prigrizku, saj ima zdravilo lahko insulinu podoben hipoglikemični učinek in lahko zniža vrednost krvnega sladkorja (glejte hipoglikemija v poglavju 4). Če zaradi kateregakoli razloga ne morete jesti, si odmerka zdravila INCRELEX ne smete injicirati. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek. Naslednjič uporabite običajni odmerek ob običajnem času, skupaj z obrokom hrane ali s prigrizkom.

Zdravilo INCRELEX si injicirajte neposredno pod kožo nadlakti, stegna, trebuha (abdomna) ali zadnjice. Zdravilo vedno injicirajte na drugo mesto. Zdravila ne smete nikoli injicirati v žilo ali mišico.

Uporabite le zdravilo INCRELEX, ki je bistro in brezbarvno.

Mekazermin je namenjen dolgotrajnemu zdravljenju. Za nadaljnje informacije se obrnite na zdravnika.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila INCRELEX, kot bi smeli**

Mekazermin lahko, podobno kot insulin, zniža vrednost krvnega sladkorja (glejte hipoglikemija v poglavju 4).

Če ste injicirali večji odmerek zdravila INCRELEX od priporočenega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

V primeru enega samega prevelikega odmerka (akutni preveliki odmerek) se lahko pojavi hipoglikemija (nizek nivo krvnega sladkorja).

Zdravljenje akutnega prevelikega odmerka mekazermina mora biti usmerjeno k ublažitvi hipoglikemije. V tem primeru morate zaužiti tekočino ali hrano, ki vsebuje sladkor. Če bolnik ni buden ali dovolj pozoren, da bi lahko požiral tekočino s sladkorjem, bo morda potrebna injekcija glukagona v mišico, da bi se vrednost krvnega sladkorja povečala. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako injicirati glukagon.

Zaradi dolgotrajnega prevelikega odmerjanja se lahko povečajo nekateri deli telesa (npr. roke, noge, deli obraza) ali pojavi prekomerna rast celega telesa. Če menite, da zdravilo že dlje časa prejimate v prevelikem odmerku, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo INCRELEX**

Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste pozabili uporabiti odmerek, naslednjič ne smete uporabiti večjega odmerka, da bi tako nadomestili pozabljeni odmerek. Naslednjič uporabite običajni odmerek ob običajnem času, skupaj z obrokom hrane ali s prigrizkom.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo INCRELEX**

Posledica vmesnih prekinitvev ali prezgodnje dokončne ukinitve zdravljenja z mekazerminom je lahko neuspešno zdravljenje zavrte rasti. Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Najpogostejši neželeni učinki mekazermina so: nizek krvni sladkor (hipoglikemija), bruhanje, reakcije na mestu injiciranja, glavobol in okužba srednjega ušesa. Pri uporabi zdravila INCRELEX so poročali tudi o pojavu resnih alergijskih reakcij. V primeru pojava kateregakoli od navedenih neželenih učinkov upoštevajte navodila, navedena v nadaljevanju.

#### **Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**

##### Maligni in benigni tumorji

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom INCRELEX, so poročali o večji pojavnosti tako malignih kot benignih tumorjev. Tveganje za razvoj tumorjev je lahko večje, če se zdravilo INCRELEX uporablja pri stanjih, ki niso navedena v poglavju 1, ali v odmerku, večjem od priporočenega, ki je naveden v poglavju 3.

##### Resne alergijske reakcije (anafilaksija)

Pri uporabi mekazermina so poročali o generalizirani koprivnici, oteženem dihanju, omotici in otekanju obraza in/ali žrela. V primeru pojava resne alergijske reakcije takoj prenehajte uporabljati zdravilo INCRELEX in nemudoma poiščite nujno zdravniško pomoč.

Poročali so tudi o pojavu lokalnih alergijskih reakcij na mestu injiciranja (srbenje, koprivnica).

##### Izpadanje las (alopecija)

Poročali so o izpadanju las po uporabi mekazermina.

#### **Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

##### Nizek krvni sladkor (hipoglikemija)

Mekazermin lahko zniža nivo krvnega sladkorja. Znaki nizkega krvnega sladkorja so: omotica, utrujenost, nemirnost, lakota, razdražljivost, težave s koncentracijo, znojenje, slabost in hitro ali nepravilno bitje srca.

Huda hipoglikemija lahko povzroči nezavest, krče ali smrt. V primeru pojava krčev ali nezavesti takoj prenehajte uporabljati zdravilo INCRELEX in nemudoma poiščite nujno zdravniško pomoč.

Med zdravljenjem z zdravilom INCRELEX se morate 2 do 3 ure po injiciranju zdravila INCRELEX izogibati zelo tveganih dejavnosti (npr. intenzivna telesna aktivnost), še posebej na začetku zdravljenja z zdravilom INCRELEX.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom INCRELEX vam bosta zdravnik ali medicinska sestra razložila, kako ukrepati v primeru hipoglikemije. Zaradi možnega pojava simptomov hipoglikemije morate vedno imeti na voljo vir sladkorja, kot so pomarančni sok, sladkorni sirup, sladkarije ali mleko. V primeru hude hipoglikemije, ko se več ne odzivata in ne morete zaužiti tekočine s sladkorjem, vam morajo dati injekcijo glukagona. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila kako injicirati glukagon. Glukagon po injiciranju dvigne količino sladkorja v krvi. Pomembno je, da imate dobro uravnoteženo prehrano, ki poleg hranil s sladkorjem vključuje tudi beljakovine in maščobe, npr. meso in sir.

Ob začetku zdravljenja in do vzpostavitve dobro sprejemljivega odmerka je treba pred vsakim obrokom spremljati krvni sladkor (glukozo) na konici prsta. Če se pojavijo pogosti simptomi hipoglikemije ali hude hipoglikemije, je treba spremljanje krvnega sladkorja nadaljevati ne glede na stanje prehranjevanja in, če je mogoče, v primeru simptomov hipoglikemije.

Hipertrofija na mestu injiciranja (povečanje tkiva na mestu injiciranja) in modrice na mestu injiciranja  
Pojavu hipertrofije in modric na mestu injiciranja se lahko izognete tako, da zdravilo vsakič injicirate na drugo mesto (rotacija mesta injiciranja).

#### Prebavila

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o pojavu bruhanja in bolečinah v zgornjem delu trebuha.

#### Okužbe

Pri zdravljenju z mekazerminom so pri otrocih poročali o okužbah srednjega ušesa.

#### Mišično-skeletni sistem

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o bolečinah v sklepih in bolečinah v udih.

#### Živčevje

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o glavobolu.

### **Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

#### Krči

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o krčih.

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali tudi o omotici in tremorju.

#### Nepravilnosti srca

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o hitrem bitju srca in nepravilnih srčnih zvokih.

#### Visok krvni sladkor (hiperglikemija)

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali tudi o zvišanju vrednosti krvnega sladkorja.

#### Povečanje tonzil/adenoidnega tkiva

Mekazermin lahko povzroči povečanje tonzil/adenoidnega tkiva. Nekateri znaki povečanja tonzil/adenoidnega tkiva so: smrčanje, težave pri dihanju ali požiranju, apneja v spanju (začasno prenehanje dihanja med spanjem) ali tekočina v srednjem ušesu ter tudi okužbe ušesa. Apneja v spanju lahko povzroči prekomerno zaspanost podnevi. Če opazite takšne simptome, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik mora stanje tonzil/adenoidnega tkiva redno nadzirati.

#### Povečanje priželjca

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o povečanju priželjca (specializirani organ imunskega sistema).

#### Edem papile vidnega živca

Med zdravljenjem z mekazerminom lahko zdravnik ali okulist opazi oteklino očesnega ozadja (zaradi povečanega pritiska v možganih).

#### Hipakuza (naglušnost)

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o hipakuzi (naglušnosti), bolečini v ušesu in tekočini v srednjem ušesu. Če se pojavijo težave s sluhom, o tem obvestite zdravnika.

#### Poslabšanje skolioze (zaradi hitre rasti)

Če imate skoliozo, bo treba pogosto preverjati morebitno preveliko ukrivljenost hrbtenice.

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali tudi o bolečinah v mišicah.

#### Reprodukativni sistem

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o povečanju dojk.

#### Prebavni sistem

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o bolečinah v trebušnem predelu.

#### Spremembe na koži in laseh

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o zadebelitvi kože, pojavu kožnih znamenj in nenormalne teksture las.

#### Reakcije na mestu injiciranja

Pri zdravljenju z zdravilom INCRELEX so poročali o pojavu bolečine, draženja, krvavitve, modric, rdečine in zatrdline na mestu injiciranja. Pojav reakcij na mestu injiciranja lahko preprečite tako, da zdravilo vsakič injicirate na drugo mesto (rotacija mesta injiciranja).

#### **Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

##### Povišan tlak v možganih (intrakranialna hipertenzija)

Zdravilo INCRELEX lahko včasih povzroči prehodno zvišanje tlaka v možganih. Simptomi intrakranialne hipertenzije lahko vključujejo spremembe vida, glavobol, slabost in/ali bruhanje. V primeru pojava teh simptomov o tem nemudoma obvestite zdravnika. Zdravnik bo med pregledom preveril, če se je pojavila intrakranialna hipertenzija. Če bo ugotovil, da gre za intrakranialno hipertenzijo, lahko začasno zniža odmerek mekazermina ali zdravljenje prekine. Mekazermin lahko spet začnete uporabljati, ko stanje mine.

##### Nepravilnosti srca

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z mekazerminom, je pregled srca z ultrazvokom (ehokardiogram) razkril povečanje srčne mišice in motnje delovanja srčnih zaklopk. Zdravnik lahko ehokardiogram izvede pred, med in po zdravljenju z mekazerminom.

##### Reakcije na mestu injiciranja

Pri zdravljenju z zdravilom INCRELEX so poročali o pojavu reakcij na mestu injiciranja, vključno s pojavom izpuščaja, otekline in kopičenju maščevja. Pojav reakcij na mestu injiciranja lahko preprečite tako, da zdravilo vsakič injicirate na drugo mesto (rotacija mesta injiciranja).

##### Povečanje telesne mase

Pri zdravljenju z mekazerminom so poročali o povečanju telesne mase.

Druga občasna neželena učinka mekazermina sta depresija in živčnost.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila INCRELEX**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvi uporabi lahko vialo shranjujete do 30 dni pri temperaturi od 2°C - 8 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo INCRELEX**

- Učinkovina je mekazermin. En ml vsebuje 10 mg mekazermina. Ena viala vsebuje 40 mg mekazermina.
- Druge sestavine zdravila so: benzilalkohol, natrijev klorid, polisorbit 20, koncentrirana očetna kislina (ledocet), natrijev acetat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo INCRELEX vsebuje benzilalkohol in natrij").

### **Izgled zdravila INCRELEX in vsebina pakiranja**

Zdravilo INCRELEX je brezbarvna do rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna raztopina za injiciranje (injekcija). Na voljo je v stekleni viali, ki je zaprta z zamaškom in zapečaten. Viala vsebuje 4 ml raztopine.

Velikost pakiranja: 1 viala.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

#### Proizvajalec:

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue Ethé Virton  
28100 Dreux  
Francija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 AUB  
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

**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 AUB  
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

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

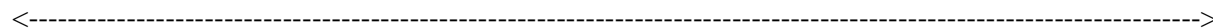
Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.



To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.



## NAVODILA ZA UPORABO

Pri injiciranju zdravila INCRELEX morate uporabljati sterilne injekcijske brizge in igle za enkratno uporabo, ki jih lahko dobite pri zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Volumen injekcijske brizge mora biti dovolj majhen, da omogoča odvzem natančnega odmerka iz vial.

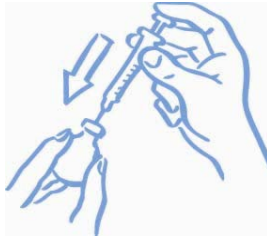
### Priprava odmerka

1. Preden začnete s pripravo zdravila INCRELEX za injiciranje, si umijte roke.
2. Pri vsakem injiciranju odmerka uporabite novo injekcijsko brizgo in iglo za enkratno uporabo. Brizgo in iglo uporabite le enkrat. Po uporabi ju ustrezno zavržite v zabojnik za odlaganje ostrih predmetov (kot je posoda za biološko nevarne odpadke), trdo plastično posodo (kot je plastenka od detergenta) ali kovinsko posodo (kot je prazna kovinska posoda za kavo). Igel in brizg **ne smete nikoli** deliti z drugimi.
3. Preverite tekočino in se prepričajte, da je bistra in brezbarvna. Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP in se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Zdravila prav tako ne smete uporabljati, če je raztopina motna ali vsebuje delce. Če viala zmrzne, jo ustrezno zavržite. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom.
4. Če uporabljate novo vialo, odstranite zaščitni pokrovček. Gumijastega zamaška ne odstranjujte.
5. Gumijast zamašek viala obrišite z alkoholnim tamponom. Tako boste preprečili onesnaženje vial z mikrobi, do katerega bi lahko prišlo pri ponavljajočem se prebadanju z iglo (glejte sliko 1).



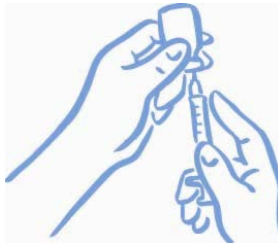
Slika 1: Vrh obrišite z alkoholom

6. Preden iglo zabodete v vialo, bat brizge izvlecite nazaj in brizgo napolnite z zrakom do oznake, ki ustreza predpisanemu odmerku zdravila. Iglo zabodite skozi gumijasti vrh vialo in pritisnite na bat ter zrak iztisnite v vialo (glejte sliko 2).



Slika 2: V vialo iztisnite zrak

7. Brizgo pustite v viali in nato obe skupaj obrnite na glavo. Brizgo in vialo dobro primite (glejte sliko 3).



Slika 3: Priprava na odvzem odmerka iz vialo

8. Prepričajte se, da je konica igle v tekočini (glejte sliko 4). Povlecite za bat in v brizgo izvlecite ustrezeni odmerek (glejte sliko 5).



Slika 4: Konica v tekočini



Slika 5: Izvlecite ustrezen odmerek

9. Preden iglo izvlečete iz vial, preverite, če so v brizgi prisotni zračni mehurčki. Če so mehurčki prisotni v brizgi, pridržite vialo in brizgo z iglo v navpičnem položaju in rahlo udarjajte po brizgi, dokler se mehurčki ne dvignejo na vrh. Mehurčke iztisnite s pomočjo bata in tekočino znova izvlecite, dokler ne izvlečete ustreznega odmerka (glejte sliko 6).



Slika 6: Odstranite zračne mehurčke in znova napolnite brizgo

10. Iglo izvlecite iz viala in nanjo namestite zaščitni pokrovček. Pazite, da se z iglo ne dotaknete ničesar. Sedaj ste pripravljeni na injiciranje (glejte sliko 7).



Slika 7: Brizga pripravljena za injiciranje

### **Injiciranje odmerka:**

Zdravilo INCRELEX injicirajte, kot vam je pokazal zdravnik.

Če neposredno pred ali po injiciranju ne morete jesti, zdravila ne injicirajte.

1. Izberite mesto injiciranja – nadlaket, stegno, zadnjico ali trebuh (glejte spodaj). Mesto injiciranja morate pri vsakem naslednjem injiciranju zamenjati (rotiranje mesta injiciranja), da bi se izognili nastanku tvorbe maščobnega tkiva pod kožo (lipohipertrofija), ki jo povzročajo ponavljajoče se injekcije na istem mestu.



Nadelaket



Stegno



Zadnjica



Trebuh

2. Mesto injiciranja pred injiciranjem očistite z alkoholom ali milom in vodo. Ob injiciranju mora biti mesto injiciranja suho.

3. Kožo rahlo stisnite v gubo. Iglo zabodite, kot vam je pokazal zdravnik in nato kožo sprostite (glejte sliko A).



Slika A: Kožo rahlo stisnite v gubo in injicirajte kot vam je pokazal zdravnik

4. Počasi pritiskajte na bat brizge do konca in se prepričajte, da ste injicirali vso tekočino. Iglo izvlecite naravnost in na mesto injiciranja za nekaj sekund rahlo pritissnite z gazo ali kosom vate. **Mesta ne drgnite** (glejte sliko B).



Slika B: Pritisnite (ne drgnite) z gazo ali vato

5. Uporabljeno injekcijsko iglo in brizgo zavržite v skladu z navodili zdravnika. Brizge ne uporabljajte več. Uporabljeno injekcijsko iglo in brizgo morate zavreči v zabojnik za odlaganje ostrih predmetov (kot je posoda za biološko nevarne odpadke), trdo plastično posodo (kot je plastenka od detergenta) ali kovinsko posodo (kot je prazna kovinska posoda za kavo). Takšne posode morate dobro zapreti in nato ustrezno zavreči v skladu z zdravnikovimi navodili.