

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INCRELEX 10 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține mecasermină* 10 mg.

Fiecare flacon de 4 ml conține mecasermină 40 mg.

*Mecasermina este un factor uman de creștere asemănător insulinei - tip 1 (FCI-1) obținut prin tehnologia de recombinare a ADN-ului, în *Escherichia coli*.

Excipient cu efect cunoscut: Un ml conține alcool benzilic 9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Lichid incolor până la ușor gălbui și limpede până la ușor opalescent.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu deficit confirmat primar sever de factor de creștere, asemănător insulinei-tip 1 (DFCI).

DFCI primar sever este definit de:

- scor al deviației standard a înălțimii $\leq -3,0$ și
- valori bazale ale FCI-1 mai mici decât 2,5% din valoarea corespunzătoare pentru vârstă și sex și
- secreție suficientă a hormonului de creștere (GH).
- excluderea formelor secundare de deficit de FCI-1, cum ar fi malnutriție, hipopituitarism, hipotiroidism sau tratament cronic cu doze farmacologice de antiinflamatoare steroidiene.

DFCI primar sever include pacienți cu mutații ale receptorilor pentru GH (GHR), ale căilor de semnalizare post-GHR și cu defecte genice ale FCI-1; aceștia nu au un deficit de GH și pentru acest motiv nu se așteaptă ca ei să răspundă în mod adecvat la tratamentul cu GH exogen. În unele cazuri, atunci când consideră necesar, medicul poate decide să faciliteze diagnosticarea prin efectuarea unui test de generare de FCI-1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu mecasermină trebuie supervizat de către medici cu experiență în diagnosticul și abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări de creștere.

Doze

Doza trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Doza inițială recomandată de mecasermină este de 0,04 mg/kg corp de două ori pe zi prin injecții subcutanate. În cazul în care nu apar timp de cel puțin o săptămână reacții adverse semnificative, doza poate fi crescută în trepte de 0,04 mg/kg până la doza maximă de 0,12 mg/kg administrată de două ori pe zi. Dozele mai mari de 0,12 mg/kg de două ori pe zi nu trebuie depășite, deoarece acest lucru poate crește riscul de neoplazie (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8)..

Dacă doza recomandată nu este bine tolerată de pacient, trebuie avut în vedere tratamentul cu o doză mai mică. Succesul tratamentului trebuie evaluat pe baza vitezei de creștere în înălțime. Cea mai mică doză asociată cu creșteri substanțiale, de la caz la caz este de 0,04 mg/kg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mecaserminei la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

De aceea, acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Există date limitate în ceea ce privește farmacocinetica mecaserminei la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică; la această grupă specifică de pacienți cu DFCI primar sever se recomandă ca doza să fie individualizată pentru fiecare pacient, după cum este descris la Doze.

Insuficiență renală

Există date limitate în ceea ce privește farmacocinetica mecaserminei la copii și adolescenți cu insuficiență renală; la această grupă specifică de pacienți cu DFCI primar sever se recomandă ca doza să fie individualizată pentru fiecare pacient, după cum este descris la Doze.

Mod de administrare

INCRELEX trebuie administrat prin injectare subcutanată la scurt timp înainte sau după o masă sau gustare. În cazul în care, în ciuda unui consum adecvat de alimente, se înregistrează hipoglicemie la dozele recomandate, doza trebuie scăzută. Acest medicament nu trebuie administrat dacă pacientul nu se poate alimenta, indiferent de motiv. Doza de mecasermină nu trebuie niciodată crescută pentru a compensa omiterea uneia sau mai multor doze.

Se recomandă monitorizarea preprandială a glicemiei la inițierea tratamentului și până la stabilirea unei doze bine tolerate. Dacă apar simptome frecvente de hipoglicemie sau hipoglicemie severă, monitorizarea glicemiei trebuie să continue indiferent de starea preprandială și, dacă este posibil, în cazul simptomelor de hipoglicemie.

Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație, astfel încât fiecare injecție să fie făcută în alt loc pentru a ajuta la prevenirea lipohipertrofiei.

INCRELEX nu trebuie administrat intravenos.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Soluția trebuie să fie limpede imediat după scoaterea din frigider. Dacă soluția este tulbură, sau conține particule, nu trebuie să fie injectată.

INCRELEX trebuie administrat prin utilizarea de seringi și de ace de unică folosință. Seringile trebuie să fie de o capacitate îndeajuns de mică pentru a permite un grad acceptabil de precizie pentru extragerea dozei prescrise din flacon.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

INCRELEX este contraindicat la copii și adolescenți cu neoplazie activă sau suspectată sau orice afecțiune sau antecedente medicale care crește riscul de neoplazie benignă sau malignă.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care apar manifestări de boală neoplazică.

Deoarece INCRELEX conține alcool benzilic, nu trebuie administrat la copiii prematuri sau la nou-născuți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme benigne și maligne

Există un risc crescut de neoplazie benignă și malignă la copiii și adolescenții tratați cu INCRELEX, deoarece IGF-1 joacă un rol în inițierea și progresia tumorilor benigne și maligne.

Au existat rapoarte după punerea pe piață cu privire la neoplasme benigne și maligne la copii și adolescenți la care s-a administrat tratament cu INCRELEX. Aceste cazuri au reprezentat o varietate de tumori maligne diferite și au inclus tumori maligne rare care nu sunt observate de obicei la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Riscul crescut de neoplazie poate fi mai mare la pacienții la care se administrează INCRELEX pentru utilizări în afara indicațiilor aprobate sau în doze mai mari decât cele recomandate. Cunoașterea actuală a biologiei IGF-1 sugerează că IGF-1 joacă un rol în apariția de neoplazii în toate organele și țesuturile. Prin urmare, medicii trebuie să fie vigilenți cu privire la eventualele simptome ale unei malignități potențiale.

Dacă apare neoplazie benignă sau malignă, tratamentul cu INCRELEX trebuie întrerupt definitiv și trebuie solicitate îngrijiri medicale adecvate.

Mecasermina nu este un înlocuitor pentru tratamentul cu GH.

Mecasermina nu trebuie utilizată pentru stimularea creșterii la pacienții cu epifize închise.

Mecasermina trebuie administrată la scurt timp înainte sau după o masă sau gustare deoarece poate avea efecte hipoglicemizante asemănătoare insulinei. Trebuie acordată o atenție specială copiilor mici, copiilor cu antecedente de hipoglicemie și copiilor cu un aport alimentar inconstant. Pacienții trebuie să evite implicarea în orice tip de activitate cu un grad ridicat de risc timp de 2-3 ore după administrarea dozei, în special la începutul tratamentului cu mecasermină, până la stabilirea unei doze bine tolerate de INCRELEX. În cazul în care o persoană cu hipoglicemie severă și-a pierdut conștiența sau dacă din diferite motive nu este capabilă să ingere alimente în mod normal, este posibil să fie necesară o injecție cu glucagon. Persoanele cu antecedente de hipoglicemie severă trebuie să aibă glucagon la îndemână. În momentul prescrierii inițiale a medicamentului, medicii trebuie să informeze părinții referitor la semnele, simptomele și tratamentul hipoglicemiei, inclusiv la injectarea de glucagon.

Este posibil să fie necesară scăderea dozelor de insulină și/sau de alte medicamente antidiabetice la pacienții diabetici care utilizează acest medicament.

Se recomandă efectuarea unei ecografii cardiace la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu mecasermină. Trebuie efectuată de asemenea o ecografie cardiacă și la pacienții care opresc tratamentul. Pacienții cu modificări pe ecografia cardiacă sau cei care prezintă simptome cardiovasculare trebuie examinați în mod regulat prin ecografie cardiacă.

Au fost comunicate cazuri de hipertrofie a țesutului limfoid (de exemplu cel amigdalian) asociată cu complicații cum ar fi sforăitul, apneea de somn și epanșament cronic la nivelul urechii medii, asociate utilizării acestui medicament. Pacienții trebuie examinați periodic și în cazul apariției simptomelor clinice, pentru a exclude astfel de complicații sau pentru introducerea tratamentului adecvat.

Au fost comunicate cazuri de hipertensiune arterială intracraniană (HI) cu edem papilar, tulburări oculare, cefalee, grețuri și/sau vărsături la pacienți tratați cu mecasermină, la fel cum au fost comunicate și în cazul administrării terapeutice de GH. Semnele și simptomele asociate cu HI s-au remis după întreruperea administrării tratamentului. Este recomandată efectuarea examenului fundului de ochi la începerea și periodic pe parcursul tratamentului cu mecasermină, precum și la apariția simptomelor clinice.

La pacienții cu un proces accelerat de creștere se pot produce epifizioliză femurală superioară (*cu potențial de a conduce către necroză avasculară*) și agravarea scoliozei. Aceste modificări patologice, precum și alte simptome și semne care sunt cunoscute ca fiind asociate în general tratamentului cu GH, trebuie monitorizate pe parcursul tratamentului cu mecasermină. Orice pacient care prezintă debutul unui mers șchiopătat sau care acuză dureri la nivelul șoldului sau genunchiului trebuie să fie supus unei evaluări.

În cadrul experienței de după punerea pe piață a medicamentului la pacienții tratați cu INCRELEX au fost raportate cazuri de hipersensibilitate, urticarie, prurit și eritem. Aceste au fost localizate sistemic și/sau la locul injectării. A fost raportat un număr mic de cazuri de anafilaxie care au necesitat spitalizare. Părinții și pacienții trebuie informați referitor la posibilitatea producerii unor astfel de reacții și la faptul că, în cazul producerii unei reacții alergice sistemice, ei trebuie să întrerupă tratamentul și să solicite rapid asistență medicală.

În cazul în care pacienții nu răspund la tratament după un an, acesta trebuie reevaluat.

Persoanele care prezintă reacții alergice la injectarea de IGF-1, cele care prezintă valori sanguine neașteptat de mari ale IGF-1 după injectare sau care nu prezintă un răspuns de creștere, fără nicio cauză identificată este posibil să prezinte un răspuns prin formarea de anticorpi față de IGF-1 injectat. Acesta se poate manifesta prin producerea de IgE anti-IGF-1, anticorpi de susținere sau, respectiv, anticorpi de neutralizare. În astfel de cazuri trebuie luată în considerare testarea anticorpilor.

Excipienți

INCRELEX conține alcool benzilic 9 mg/ml cu rol de conservant.

Alcoolul benzilic poate produce reacții toxice și anafilactoide la sugari și la copiii cu vârste mai mici de 3 ani.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

Trasabilitatea

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.

Poate fi necesară scăderea dozelor de insulină și/sau a altor medicamente hipoglicemizante (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Obținerea unui test de sarcină negativ este recomandată pentru toate femeile aflate la vârstă fertilă, înainte de începerea tratamentului cu mecasermină. De asemenea este recomandat ca toate femeile aflate la vârstă fertilă să utilizeze o metodă de contracepție adecvată în timpul tratamentului.

Sarcina

Datele referitoare la utilizarea mecaserminei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut riscul potențial pentru om.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu INCRELEX, deoarece nu există suficiente informații cu privire la excreția mecaserminei în laptele uman.

Fertilitatea

Mecasermina a fost evaluată într-un studiu privind efectele teratogene la șobolan, evidențiindu-se absența unor efecte asupra fătului la administrarea de doze până la 16 mg/kg (de 20 de ori doza maximă recomandată la om (DMRH) bazat pe suprafața corporală), și într-un studiu de teratogenitate la iepure, evidențiindu-se absența unui efect asupra fătului la administrarea unei doze de 0.5 mg/kg (de două ori DMRH bazată pe suprafața corporală). Mecasermina nu are efecte asupra fertilității la șobolani la doze administrate intravenos de 0.25, 1, și 4 mg/zi (până la 4 ori expunerea clinică cu DMRH pe baza ASC).

Efectele administrării mecaserminei la făt nu au fost studiate. Prin urmare nu sunt suficiente informații medicale pentru a stabili dacă există riscuri semnificative la făt. Nu au fost efectuate studii cu mecasermină la femeile care alăptează. INCRELEX nu trebuie administrat femeilor gravide sau care alăptează. Obținerea unui test de sarcină negativ și metode contraceptive adecvate sunt necesare tuturor femeilor în premenopauză cărora li se administrează INCRELEX.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

INCRELEX poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în cazul unui episod hipoglicemic. Hipoglicemia este o reacție adversă foarte frecventă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind reacțiile adverse au fost preluate dintr-un studiu clinic ce a inclus un total de 413 pacienți cu DFCI, inclusiv 92 de pacienți cu DFCI primar sever. Datele au fost obținute, de asemenea, din surse ulterior punerii pe piață.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse din studiul clinic au fost cefalee (44%), hipoglicemie (28%), vărsături (26%), hipertrofie la locul injectării (17%) și otită medie (17%).

Hipertensiunea intracraniană/presiune intracraniană crescută a apărut la 0,96% dintre pacienții din studiul clinic și la pacienții naivi în vârstă de 7-9 ani.

În timpul studiilor clinice în administrarea medicamentului pentru alte indicații la aproximativ 300 de pacienți, au fost primit rapoartări de hipersensibilitate locală sau sistemică la 8% din pacienți. Au existat, de asemenea, rapoartări de hipersensibilitate sistemică la utilizarea ulterioară punerii pe piață, dintre care unele cazuri au fost de anafilaxie. De asemenea, ulterior punerii pe piață s-au primit rapoartări de reacții locale alergice.

Unii dintre pacienți pot să dezvolte anticorpi față de mecasermină. Nu a fost observată întârzierea creșterii ca urmare a apariției anticorpilor.

Reacțiile adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 conține reacțiile adverse foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) care s-au înregistrat în cursul studiilor clinice. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Alte reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării ulterioare punerii pe piață a INCRELEX. Deoarece aceste reacții sunt raportate voluntar de o populație de marime incertă, nu este posibil să estimăm cu precizie frecvența lor (necunoscută).

Tabelul 1: Reacțiile adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții observate în studii clinice	Reacții apărute în supravegherea după punerea pe piață (PMS)
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Frecvente</u> : Hipertrofie de timus	
Tulburări ale sistemului imunitar		<u>Cu frecvență necunoscută</u> : Reacții de hipersensibilitate sistemică (anafilaxie, urticarie generalizată, angioedem, dispnee) Reacții alergice locale la locul de injectare (prurit, urticarie)
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> : Hipoglicemie <u>Frecvente</u> : Convulsii hipoglicemicehiperglicemie	
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> : Cefalee <u>Frecvente</u> : Convulsii, amețeli, tremor <u>Mai puțin frecvente</u> : Hipertensiune arterială intracraniană benignă	
Tulburări oculare	<u>Frecvente</u> : Edem papilar,	
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Foarte frecvente</u> : Otită medie <u>Frecvente</u> : Hipoacuzie, otalgie, lichid în urechea medie	
Tulburări cardiace	<u>Frecvente</u> : Murmur cardiac, tahicardie Mai puțin frecvente: Cardiomegalie, hipertrofie ventriculară, insuficiență mitrală, insuficiență tricuspidiană	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Frecvente</u> : Sindrom de apnee în somn, hipertrofie adenoidiană, hipertrofie amigdaliană, sforăit	
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> : Vărsături dureri în etajul abdominal superior* <u>Frecvente</u> : Dureri abdominale	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Frecvente</u> : Hipertrofie cutanată, textură anormală a părului	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> : Artralgii, dureri ale extremităților <u>Frecvente</u> : Scolioză, mialgie	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Frecvente</u> : Nev melanocitar	<u>Cu frecvență necunoscută</u> : Neoplasme benigne și maligne

Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Frecvente:</u> Ginecomastie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente:</u> Hipertrofie a locului de efectuare a injecției, echimoze la locul injecției <u>Frecvente:</u> Durere la locul injecției, reacție la locul de efectuare a injecției, hematom la locul de efectuare a injecției, eritem la locul de efectuare a injecției, indurație la locul de efectuare a injecției, hemoragie la locul de efectuare a injecției, iritație la locul de efectuare a injecției Mai puțin frecvente: Erupție cutanată la nivelul locului de administrare a injecției, tumefacție la nivelul locului de administrare a injecției, hipertrofia țesutului adipos	
Proceduri medicale și chirurgicale	<u>Frecvente:</u> Introducere de sondă otică	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neoplasme

După punerea pe piață au existat rapoarte cu privire la neoplasme benigne și maligne la copii și adolescenți care au primit tratament cu INCRELEX. Aceste cazuri au reprezentat o varietate de tumori maligne diferite și au inclus tumori maligne rare, care nu sunt observate de obicei la copii (vezi pct. 4.4 și 4.3).

Hipersensibilitate sistemică/locală

Studii clinice: În timpul studiilor clinice pentru alte indicații (un total aproximativ de 300 de pacienți) 8% din pacienți au raportat reacții de hipersensibilitate locale și/sau sistemice. Toate cazurile au fost ușoare sau moderate ca severitate și nici una nu a fost gravă.

Raportările ulterioare punerii pe piață: Hipersensibilitatea sistemică a inclus simptome, cum ar fi anafilaxie, urticarie generalizată, angioedem și dispnee. Simptomele în cazurile de anafilaxie au inclus urticarie, angioedem și dispnee. Unii pacienți au necesitat spitalizare. La reluarea administrării, simptomele nu au reapărut la toți pacienții. Au fost, de asemenea, raportate reacții alergice locale la locul de injectare. De obicei acestea au fost prurit și urticarie.

Hipoglicemie

Din 115 (28%) pacienți care au avut unul sau mai multe episoade de hipoglicemie, 6 pacienți au prezentat o comă hipoglicemică în una sau mai multe ocazii. Hipoglicemia simptomatică a fost, în general, evitată atunci când o masă sau o gustare a fost consumată, fie la scurt timp înainte sau după administrarea de INCRELEX.

Hipertrofie la locul de injectare

Această reacție a apărut la 71 (17%) pacienți din studiul clinic și a fost, în general, asociată cu lipsa de schimbare a locului de injectare. Când preparatele injectabile au fost corect administrate, această afecțiune s-a rezolvat.

Hipertrofia tonsilelor palatine

Aceasta a fost observată la 38 (9%) pacienți, în special în primii 1 până la 2 ani de tratament, cu o hipertrofie tonsilară mai mică în anii următori.

Sforăitul

Acest efect a apărut, în general, în primul an de tratament, și a fost raportat la 30 pacienți (7%).

Hipertensiune arterială intracraniană/creșterea presiunii intracraniene

Aceasta a apărut la 4 pacienți (0,96%); la doi pacienți INCRELEX a fost întrerupt și tratamentul oprit; la doi pacienți tratamentul a fost întrerupt și reluat ulterior cu o doză de INCRELEX scăzută fără recurența simptomatologiei. Toți cei 4 pacienți au recuperat fără sechele.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut poate conduce la hipoglicemie.

Tratamentul supradozajului acut cu mecasermină trebuie să fie îndreptat spre ameliorarea efectelor hipoglicemiei. Trebuie administrată glucoză sau alimente pe cale orală. În cazul în care supradozajul conduce la pierderea conștienței, poate fi necesară administrarea intravenoasă de glucoză sau administrare de glucagon pe cale parenterală pentru a contracara efectele hipoglicemiei.

Supradozajul pe termen lung poate conduce la semne și simptome de acromegalie sau gigantism. Supradozajul poate duce la niveluri suprafizologice de IGF-1 și poate crește riscul de neoplasm benign și malign.

În cazul unei supradoze acute sau cronice, tratamentul cu Increlex trebuie întrerupt imediat. În cazul în care tratamentul cu Increlex este reluat, doza nu trebuie să depășească doza zilnică recomandată (vezi pct. 4.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni hipofizari și hipotalamici și analogi, somatropină și agoniști de somatropină, codul ATC: H01AC03

Mecasermina este un factor uman de creștere asemănător insulinei –tip 1 (rhFCI-1) produs prin tehnologia de recombinare a ADN. FCI-1 este compus din 70 de aminoacizi dispuși monocatenar, cu trei punți intramoleculare disulfidice și cu o greutate moleculară de 7649 de daltoni. Secvența aminoacizilor din acest medicament este identică cu cea din structura FCI-1 endogen uman. Proteina rhFCI-1 este sintetizată în bacterii (*E. coli*) care au fost modificate prin adăugarea genei pentru FCI-1 uman.

Mecanism de acțiune

Factorul de creștere asemănător insulinei-tip 1 (FCI-1) este principalul mediator hormonal al creșterii staturale. În condiții normale, hormonul de creștere (GH) se leagă de receptorii săi de la nivelul ficatului și din alte țesuturi și stimulează sinteza/secreția de FCI-1. În țesuturile țintă, receptorul FCI-1 de tip 1, omolog receptorului pentru insulină, este activat de FCI-1, fapt care conduce la semnalizarea intracelulară cu stimularea de procese multiple care conduc la creșterea staturală. Acțiunile metabolice

ale FCI-1 sunt îndreptate în parte către stimularea absorbției de glucoză, acizi grași și aminoacizi, astfel ca metabolismul să sprijine țesuturile în creștere.

Efecte farmacodinamice

Au fost demonstrate următoarele acțiuni ale FCI-1 endogen uman:

Creșterea tisulară

- Creșterea scheletului se realizează la nivelul metafizei (planșeului epifizei) situate la extremitățile unui os în creștere. Creșterea și metabolismul cartilajelor de conjugare sunt stimulate în mod direct de GH și de FCI-1.
- Creșterea organelor: Tratamentul cu rhFCI-1 la șobolanii cu deficit de FCI-1 conduce la creșterea atât a organelor cât și a întregului organism.
- Creșterea celulară: Receptorii FCI-1 sunt prezenți pe majoritatea tipurilor de celule și țesuturi. FCI-1 are activitate mitogenă care conduce la creșterea numărului de celule din organism.

Metabolismul glucidelor

FCI-1 suprimă producția hepatică de glucoză, stimulează utilizarea periferică a glucozei și poate să scadă glicemia și să provoace hipoglicemie.

FCI-1 are un efect de inhibare a secreției de insulină.

Metabolismul osos /al sărurilor minerale

FCI-1 circulant joacă un rol important în acumularea și întreținerea masei osoase. FCI-1 crește densitatea osoasă.

Eficacitatea și siguranța clinică

Au fost efectuate cinci studii clinice cu INCRELEX (4 de tip deschis și 1 dublu-orb, placebo controlat). Au fost administrate subcutanat de două ori pe zi, doze de mecasermină cuprinse între 60 și 120 $\mu\text{g/kg}$, la 92 de pacienți copii și adolescenți cu DFCI primar sever. Pacienții au fost incluși în studii pe baza staturii extrem de mici, a ratei scăzute de creștere, a concentrațiilor serice scăzute de FCI-1 și a secreției normale de GH. Optzeci și trei (83) din cei 92 de pacienți au fost naivi la INCRELEX la începutul studiului și 81 au urmat un tratament de minim un an cu INCRELEX. Caracteristicile inițiale pentru cei 81 de pacienți evaluați în cadrul analizelor primare și secundare de eficacitate din studiile combinate au fost (media $\pm$ DS): vârsta cronologică (ani): $6,8 \pm 3,8$; interval de vârstă (ani): 1.7-17.5; înălțimea (cm): $84,1 \pm 15,8$; scorul deviației standard pentru înălțime (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; viteza de creștere în înălțime (cm/an): $2,6 \pm 1,7$; SDS pentru viteza de creștere în înălțime: $-3,4 \pm 1,6$; FCI-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; SDS pentru FCI-1: $-4,2 \pm 2,0$; și vârsta osoasă (ani): $3,8 \pm 2,8$. Dintre aceștia, 72 (89%) aveau fenotip asemănător sindromului Laron; 7 (9%) aveau deleție a genei GH, 1 (1%) avea anticorpi anti GH și 1 (1%) avea deficiență GH izolată. Patruzeci și șase (57%) dintre pacienți au fost de sex masculin; 66 (81%) au aparținut rasei albe. Șaptezeci și patru (91%) dintre pacienți au fost prepubertari la momentul inițial.

Rezultatele anuale ale vitezei de creștere în înălțime, ale SDS pentru viteza de creștere în înălțime și ale SDS pentru înălțime până la anul 8 sunt prezentate în Tabelul 2. Date referitoare la viteza de creștere în înălțime înainte de tratament au fost disponibile pentru 75 de pacienți. Vitezele de creștere în înălțime într-un anumit an de tratament au fost comparate în perechi de teste-t cu vitezele de creștere în înălțime dinainte de tratament ale acelorași subiecți care au încheiat respectivul an de tratament. Viteza de creștere în înălțime pentru anii de la 2 până la 8 a rămas statistic crescută față de momentul inițial. Pentru cei 21 de pacienți naivi cu înălțimea apropiată cu cea a unui adult, media ($\pm$ DS) diferenței între creșterea observată în înălțime și cea așteptată pentru pacienții cu sindrom Laron a fost de aproximativ 13 cm ($\pm$ 8 cm) după o medie de 11 ani de tratament..

Tabelul 2: Rezultatele anuale ale creșterii în înălțime în funcție de numărul de ani de tratament cu INCRELEX

	Pre-Tx	Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anul 4	Anul 5	Anul 6	Anul 7	Anul 8
Viteza de creștere în înălțime (cm/an)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Media (DS)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Media (DS) ptr. modificarea față de 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)
Valoarea P ptr. modificarea față de pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
SDS ptr. viteza de creștere în înălțime									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Media (DS)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Media (DS) ptr. modificarea față de 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)
Valoarea P ptr. modificarea față de pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	≤0,0001	0,0003
SDS pentru înălțime									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Media (DS)	-6,9 (1,8)	-6,1 (1,8)	-5,6 (1,7)	-5,3 (1,7)	-5,1 (1,7)	-5,0 (1,7)	-4,9 (1,6)	-4,9 (1,7)	-5,1 (1,7)
Media (DS) ptr. modificarea față de 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)
Valoarea P ptr. modificarea față de pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = Înainte de tratament; DS = Deviația standard; SDS = Scorul deviației standard

[1] Valorile P pentru comparația cu valorile pre-Tx au fost calculate utilizând perechi de teste-t.

Pentru pacienții cu vârsta osoasă disponibilă pentru cel puțin 6 ani de la inițierea tratamentului, creșterea medie în vârstă osoasă a fost comparabilă cu creșterea medie a vârstei cronologice; pentru acești pacienți, nu pare a fi niciun progres semnificativ clinic de vârstă osoasă în raport cu vârsta cronologică.

Eficacitatea depinde de doză. Doza de 120 µg/kg administrată subcutanat și de două ori pe zi, a fost asociată cu cel mai mare răspuns de creștere.

Dintre toți pacienții incluși pentru evaluarea siguranței (n = 92), 83% dintre pacienți au raportat cel puțin un eveniment advers în timpul studiilor. Nu a existat niciun deces în timpul studiilor. Niciun pacient nu a întrerupt studiul din cauza evenimentelor adverse.

Hipoglicemia a fost evenimentul advers raportat cel mai frecvent, și trebuie să se acorde atenția cuvenită mesei în raport cu dozarea.

Acest medicament a fost autorizat în “condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Nu a fost măsurată biodisponibilitatea absolută a mecaserminei administrate pe cale subcutanată la pacienții cu DFCI primar sever. Biodisponibilitatea mecaserminei după administrarea pe cale subcutanată la pacienții sănătoși a fost comunicată ca fiind de aproximativ 100%.

Distribuția

În sânge, FCI-1 se leagă de șase proteine de legare a FCI (PLFCI), ~80% fiind legat sub forma unui complex cu PLFCI-3 și cu o subunitate labil-acidă. PLFCI-3 este redusă la subiecții cu DFCI primar sever, fapt care conduce la un clearance crescut al FCI-1 la acești subiecți comparativ cu subiecții sănătoși. Volumul total de distribuție al FCI-1 (mediu ± DS) după administrarea de INCRELEX pe cale subcutanată la 12 subiecți cu DFCI primar sever este estimat la 0,257 (± 0,073) l/kg la o doză de mecasermină de 0,045 mg/kg și se estimează că acesta ar crește pe măsură ce crește doza de mecasermină. Există puține informații referitoare la concentrația de FCI-1 liber după administrarea de INCRELEX.

Metabolizarea

S-a demonstrat că FCI-1 este metabolizat atât în ficat cât și în rinichi.

Eliminarea

Valoarea medie a $t_{1/2}$ prin eliminare al cantității totale de FCI-1 după o singură administrare subcutanată a 0,12 mg/kg la trei subiecți pediatriци cu DFCI primar sever este estimată la 5,8 ore. Clearance-ul cantității totale de FCI-1 este invers proporțional cu concentrațiile serice de PLFCI-3, iar clearance-ul sistemic al cantității totale de FCI-1 (CL/F) a fost estimat la 0,04 l/h și kg la o valoare a PLFCI-3 de 3 mg/l la 12 subiecți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica INCRELEX nu a fost studiată la subiecți cu o vârstă mai mare de 65 de ani.

Copii

Farmacocinetica INCRELEX nu a fost studiată la subiecți cu o vârstă mai mică de 12 de ani.

Sexul

Nu au fost observate diferențe aparente ale farmacocineticii INCRELEX între sexe, atât la adolescenți cu DFCI primar cât și la adulții sănătoși.

Rasa

Nu există informații disponibile.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la copii cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor insuficienței hepatice asupra farmacocineticii mecaseiminei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate sau genotoxicității.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Toxicitatea asupra funcției reproductive

Toxicitatea asupra funcției reproductive a fost studiată la șobolani și la iepuri după administrarea intravenoasă, dar nu după administrarea subcutanată (calea de administrare clinică normală). Aceste studii nu au indicat existența unor efecte nocive directe sau indirecte referitoare la fertilitate și sarcină, dar, datorită căii diferite de administrare, nu este clară relevanța acestor constatări. Nu a fost studiată traversarea barierei feto-placentare a mecaseiminei.

Potențial carcinogenetic

S-a administrat mecaseimină pe cale subcutanată la șobolani Sprague Dawley în doze de 0; 0,25; 1; 4 și 10 mg/kg și zi pentru o perioadă de până la 2 ani. S-a constatat o incidență crescută a hiperplaziei medulosuprarenalei și a feocromocitomului la șobolanii masculi la administrarea în doze de 1 mg/kg și zi și peste ($\geq$ o dată expunerea clinică cu doza umană maximă recomandată [DUMR] stabilită pe baza ASC) și la șobolanii femele la toate dozele ($\geq$ de 0,3 ori expunerea clinică cu DUMR stabilită pe baza ASC).

A fost observată o incidență crescută a cheratoacantomului cutanat la șobolanii masculi la administrarea în doze de 4 și de 10 mg/kg și zi ($\geq$ de 4 ori expunerea cu DUMR stabilită pe baza ASC). A fost observată o incidență crescută a carcinomului glandei mamare atât la masculii cât și la femelele de șobolan tratați cu doze de 10 mg/kg și zi (de 7 ori expunerea cu DUMR stabilită pe baza ASC). În cadrul studiilor de carcinogeneză a fost observată o mortalitate excesivă secundară hipoglicemiei induse de FCI-1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Clorură de sodiu
Polisorbat 20
Acid acetic glacial
Acetat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

După deschidere:

A fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică pentru 30 de zile, la temperaturi cuprinse între 2° C și 8° C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, acest medicament poate fi păstrat timp de maximum 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2° C și 8° C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2° C - 8° C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu capacitate de 5 ml (sticlă de tip I) închis cu dop (polimer de clor-butil / izopren) și cu o bandă de etanșare (material plastic colorat).

Conținutul unui ambalaj este de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte proceduri de manipulare

INCRELEX este furnizat ca soluție multi-doză cu conservant pentru multiple utilizări.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/402/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 August 2007

Data ultimei reînnoiri: 16 Iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU REALIZAREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CIRCUMSTANȚE EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Elvetia

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data de depunere a RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

- **Măsurile adiționale de minimizare a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că, la lansare, tuturor medicilor care urmează să prescrie INCRELEX li s-a pus la dispoziție un „pachet informativ adresat medicului” care conține următoarele:

- Informații despre medicament
- Informații adresate medicului referitoare la INCRELEX (fișă de informații, ghid pentru stabilirea dozei și un calculator pentru doză)
- Pachet informativ adresat pacientului

Informațiile pentru medic referitoare la INCRELEX trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Pentru a documenta diagnosticul sever de deficiență de IGF-1.
- Educarea părinților referitor la semnele, simptomele și tratamentul hipoglicemiei, inclusiv injectarea de glucagon.
- Pentru a sfătui părinții cu privire la beneficiile INCRELEX față de riscul crescut de neoplazie benignă și malignă.
- INCRELEX este contraindicat în caz de neoplazie activă sau suspectată sau de orice afecțiune sau istoric medical care crește riscul de neoplazie benignă sau malignă, iar terapia trebuie întreruptă definitiv în cazul în care apar dovezi de neoplazie.
- Pentru a documenta evaluarea istoricului pacientului și a factorilor de risc de apariție a neoplaziilor, în scopul de a se asigura că sunt excluse contraindicațiile.
- Pentru a informa părinții că ar trebui să monitorizeze dezvoltarea oricărei noi creșteri sau semne și simptome potențial legate de neoplasm benign sau malign și să raporteze imediat unui profesionist din domeniul sănătății în cazul unei suspiciuni.
- Pentru a preveni supradozajul, urmând cu strictețe informațiile de etichetare și pentru a gestiona toate efectele supradozajului prin întreruperea tratamentului sau reducerea dozei
- Necesitatea efectuării de examinări ale urechilor, nasului și gâtului periodic și la apariția simptomelor clinice, pentru a se exclude astfel de complicații sau pentru introducerea tratamentului adecvat.
- Necesitatea efectuării unei examinări de rutină a fundului de ochi înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului, sau la apariția simptomelor clinice.
- INCRELEX este contraindicat în prezența unei neoplazii active sau a suspiciunii de boală neoplazică, iar tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care apar manifestări de boală neoplazică.
- La pacienții cu un proces accelerat de creștere se pot produce epifizioliza femurală superioară și agravarea scoliozei. Aceste modificări patologice trebuie monitorizate pe parcursul tratamentului cu INCRELEX.
- Necesitatea informării părinților și a pacienților referitor la posibilitatea apariției unor reacții alergice sistemice și la faptul că, în cazul apariției unei astfel de reacții, ei trebuie să întrerupă tratamentul și să solicite de urgență asistență medicală.
- Informații referitoare la recoltarea probelor de imunogenitate.

Informațiile pentru pacient referitoare la INCRELEX trebuie să conțină următoarele informații:

- Faptul că INCRELEX trebuie administrat la scurt timp înainte sau după o masă sau gustare deoarece are efecte hipoglicemizante asemănătoare insulinei.
- Semnele și simptomele hipoglicemiei. Instrucțiuni referitoare la tratamentul hipoglicemiei. Părinții și persoanele care asigură îngrijirea trebuie să asigure întotdeauna copilului o sursă de zahăr. Instrucțiuni referitoare la administrarea de glucagon în cazul producerii unei hipoglicemii severe.
- INCRELEX nu trebuie administrat în cazul în care pacientul nu se poate alimenta, indiferent de motiv. Nu trebuie să fie dublată doza de INCRELEX pentru a compensa omiterea uneia sau mai multor doze.
- Pacienții trebuie să evite implicarea în orice tip de activitate cu un grad ridicat de risc (cum este activitatea fizică intensă) timp de 2-3 ore după administrarea dozei, în special la începutul tratamentului cu INCRELEX, până la stabilirea unei doze bine tolerate de INCRELEX.

- Pacienții sau părinții trebuie să raporteze imediat unui profesionist din domeniul sănătății, în momentul în care există suspiciunea ca pacientul să dezvolte un neoplasm benign sau malign.
- Instrucțiuni referitoare la schimbarea și alternarea locului de efectuare a injecției la fiecare injecție, pentru a evita producerea de hipertrofie a țesutului adipos.
- Instrucțiuni referitoare la comunicarea debutului sau agravării sforăitului, care poate să indice o hipertrofie a tonsilelor palatine și/sau a vegetațiilor adenoide ca urmare a începerii tratamentului cu INCRELEX.
- Să comunice medicului debutul unei cefalei severe și a unei încheșări a vederii însoțite de grețuri cu vărsături.
- Să comunice medicului debutul unui mers șchiopătat sau a unei dureri la nivelul șoldului sau genunchiului, astfel încât să poată să fie efectuată o evaluare.

În plus, va exista și un ghid pentru stabilirea dozei și un calculator pentru doză, care să fie utilizate de către medic și de către pacienți și care să includă informații referitoare la creșterea individualizată a dozei, pentru scăderea la minimum a riscului de erori de medicație și de hipoglicemie.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU REALIZAREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CIRCUMSTANȚE EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în “condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14(8) al Regulamentului (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Termen
Studiu de siguranță non- intervențional post – autorizare (SSPA): Pentru a evalua siguranța pe termen lung a mecaseiminei inițiată într-o perioadă precoce din copilărie și continuată până la vârsta adultă, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de siguranță non – intervențional (Registrul global al pacienților Increlex).	N/A, rapoartele anuale ale studiilor vor fi depuse împreună cu reevaluarea anuală

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INCRELEX 10 mg/ml soluție injectabilă.
mecasermină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține mecasermină 10 mg.
Fiecare flacon conține mecasermină 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente: alcool benzilic, clorură de sodiu, polisorbit 20, acid acetic glacial, acetat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi Prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
Un flacon multidoză a 4 ml.
40mg/4ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în termen de 30 de zile după prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/402/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INCRELEX

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D

Cod de bare 2D, care conține identificatorul unic inclus

18. IDENTIFICATOR UNIC

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

INCRELEX 10 mg/ml soluție injectabilă
mecasermină
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PER MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40mg/4ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

INCRELEX 10 mg/ml soluție injectabilă

Mecasermină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris doar pentru dumneavoastră / copilul dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este INCRELEX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza INCRELEX
3. Cum să utilizați INCRELEX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INCRELEX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este INCRELEX și pentru ce se utilizează

- INCRELEX este un lichid care conține mecasermină care este un factor de creștere asemănător insulinei umane -tip 1 (FCI-1) obținut pe cale sintetică, care este similar cu FCI-1, produs de organismul dumneavoastră.
- Este utilizat pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani care sunt foarte scunzi pentru vârsta lor deoarece corpul lor nu produce suficient FCI-1. Această stare se numește deficit primar de FCI-1.

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza INCRELEX

Nu utilizați INCRELEX

- dacă aveți în prezent vreo tumoră sau excrescență, fie canceroasă, fie non-canceroasă
- dacă ați avut cancer în trecut
- dacă aveți afecțiuni care pot crește riscul de cancer
- dacă sunteți alergic la mecasermină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- la copiii prematuri sau la nou-născuți deoarece conține alcool benzilic.

Atenționări și precauții

Există un risc crescut de tumori și excrescențe (atât canceroase, cât și necancerose) la copiii și adolescenții tratați cu INCRELEX. Dacă apare o nouă excrescență, leziune a pielii sau orice simptom neașteptat în timpul tratamentului sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece mecasermina poate juca un rol în dezvoltarea cancerului.

Înainte să utilizați INCRELEX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți coloana vertebrală curbată (scolioză). Trebuie să fiți monitorizați pentru evoluția scoliozei.
- dacă apare durere la genunchi sau șold.
- dacă aveți amigdalele mărite (hipertrofie amigdaliană). Acestea trebuie controlate periodic.
- dacă aveți simptome de creștere a presiunii la nivelul creierului (hipertensiune arterială intracraniană), cum ar fi tulburări vizuale, dureri de cap, greață și/sau vărsături, solicitați sfatul medicului.
- dacă aveți o reacție alergică localizată la locul injectării sau generalizată la INCRELEX. Adresați-vă unui medic cât mai repede posibil în cazul în care prezentați erupție pe piele localizată. Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care aveți o reacție alergică generalizată (urticarie, dificultăți în respirație, stare de slăbiciune sau colaps și stare generală de rău).
- dacă ați încheiat procesul de creștere (s-au închis cartilajele de creștere ale oaselor). În acest caz INCRELEX nu vă ajută să creșteți și nu trebuie utilizat.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Utilizarea acestui medicament nu a fost studiată la copiii cu o vârstă mai mică de 2 de ani și pentru acest motiv nu este recomandată la aceștia.

INCRELEX împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Comunicați-i medicului în special dacă urmați tratament cu insulină sau cu alte medicamente antidiabetice. Este posibil să fie necesară o ajustare a dozelor acestor medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Un test de sarcină negativ este recomandat pentru toate femeile aflate la vârstă fertilă, înainte de tratamentul cu mecasermină. De asemenea este recomandat ca toate femeile aflate la vârstă fertilă să utilizeze o metodă de contracepție adecvată în timpul tratamentului.

Tratamentul cu mecasermină trebuie întrerupt în cazul apariției unei sarcini.

Mecasermina nu trebuie administrată unei mame care alăptează.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mecasermina poate cauza hipoglicemie (reacție adversă foarte frecventă, vezi pct. 4) care poate să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece abilitatea de a vă concentra și reacționa poate fi scăzută.

Trebuie să evitați implicarea în orice tip de activitate cu un grad ridicat de risc (de exemplu: conducerea vehiculelor, etc) timp de 2-3 ore după administrarea dozei, în special la începutul tratamentului cu INCRELEX, până la stabilirea unei doze de INCRELEX la care nu se produc reacții adverse care fac aceste activități riscante.

INCRELEX conține alcool benzilic și sodiu

INCRELEX conține alcool benzilic cu rol de conservant, care poate să producă reacții toxice și reacții alergice la sugari și la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați INCRELEX

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, trebuie să discutați cu medicul sau cu farmacistul.

Doza uzuală este cuprinsă între 0,04 și 0,12 mg/kg administrată de două ori pe zi. Citiți ‘Instrucțiuni de utilizare’ de la sfârșitul acestui prospect.

Injectați-vă INCRELEX chiar sub piele, la scurt timp înainte sau după o masă sau o gustare deoarece acesta poate să aibă efecte hipoglicemizante asemănătoare insulinei și poate astfel să determine scăderea concentrației glucozei din sânge (vezi hipoglicemia la punctul 4). Nu vă administrați doza de INCRELEX în cazul în care nu sunteți capabil să mâncați, indiferent de motiv. Nu recuperați o doză omisă prin administrarea ulterioară a două doze. Doza următoare trebuie luată în mod normal, cu o masă sau gustare.

Injectați doza de INCRELEX chiar sub piele, la nivelul părții superioare a brațului, coapsei, abdomenului sau feselor dumneavoastră. Schimbați locul de injectare la fiecare administrare. Nu injectați niciodată doza într-o venă sau în mușchi.

Utilizați INCRELEX numai dacă soluția este limpede și incoloră.

Tratamentul cu mecasermină este un tratament pe termen lung. Pentru informații suplimentare, adresați-vă medicului.

Dacă utilizați mai mult INCRELEX decât trebuie

Mecasermina, similar insulinei, poate să determine scăderea concentrației glucozei din sânge (vezi hipoglicemia la punctul 4).

Dacă s-a injectat o doză mai mare de INCRELEX decât a fost recomandată, vă rugăm contactați imediat medicul.

Supradozajul acut poate conduce la hipoglicemie (scăderea glucozei din sânge). Tratamentul supradozajului acut cu mecasermină trebuie îndreptat spre contracararea hipoglicemiei. Trebuie consumate lichide sau alimente care conțin zahăr. În cazul în care pacientul nu este conștient sau îndeajuns de capabil să bea lichide care conțin zahăr, poate fi necesară efectuarea unei injecții intramusculare cu glucagon pentru a contracara nivelul scăzut de glucoză din sânge. Medicul sau asistenta dumneavoastră vă va instrui asupra modului în care se efectuează injecția cu glucagon.

Supradozajul pe termen lung poate conduce la creșterea dimensiunilor anumitor părți ale corpului (cum ar fi mâinile, picioarele, porțiuni ale feței) sau la creșterea excesivă a întregului corp.

Dacă suspectați un supradozaj pe termen lung, contactați imediat medicul.

Dacă uitați să luați doza de INCRELEX

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

Dacă o doză este omisă, următoarea doză nu trebuie să fie mai mare pentru a compensa. Doza următoare trebuie să fie administrată ca de obicei, cu o masă sau gustare.

Dacă încetați să utilizați INCRELEX

O întrerupere sau o oprire prematură a tratamentului cu mecasermină poate compromite succesul tratamentului pentru creștere. Vă rugăm să cereți sfatul medicului înainte de a întrerupe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Cele mai frecvente reacții adverse care apar la administrarea mecasermină sunt: scăderea concentrației de glucoză din sânge (hipoglicemie), vărsături, reacții la locul injectării, dureri de cap, infecții ale urechii medii. Reacții alergice grave au fost raportate, de asemenea, cu INCRELEX. Dacă apar oricare din aceste evenimente, vă rugăm să urmați sfatul dat pentru fiecare eveniment în secțiunile de mai jos.

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tumori canceroase și necanceroase

O creștere a tumorilor canceroase și non-canceroase a fost raportată la pacienții tratați cu INCRELEX. Riscul unor astfel de tumori poate fi mai mare dacă INCRELEX este utilizat pentru alte afecțiuni decât cele menționate la pct.1 sau este utilizat la o doză mai mare decât cea recomandată conform informațiilor de la pct. 3.

Reacții alergice grave (anafilaxie)

Urticarie generalizată, dificultăți în respirație, amețeli, umflarea feței și/sau a gâtului ca urmare a utilizării mecasermină. Opreți imediat administrarea de INCRELEX și adresați-vă de urgență unui medic, dacă dezvoltăți o reacție alergică gravă.

Reacții alergice locale la locul de injectare (mâncărime, urticarie) au fost de asemenea raportate.

Căderea părului (alopecie)

Căderea părului a fost raportată în urma tratamentului cu mecasermină.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Hipoglicemie (scăderea concentrației de glucoză din sânge)

Mecasermina poate scădea concentrația glucozei din sânge. Semnele scăderii concentrației de glucoză din sânge sunt: amețeli, oboseală, agitație, foame, iritabilitate, dificultate de concentrare, transpirații, greață și bătăi rapide și neregulate ale inimii.

Hipoglicemia severă poate provoca pierderea conștienței, convulsii sau moarte. Opreți imediat administrarea INCRELEX și adresați-vă de urgență medicului, dacă apar convulsii/crize convulsive sau deveniți inconștient.

În cazul în care luați INCRELEX, trebuie să evitați participarea la activități cu un grad ridicat de risc (așa cum este activitatea fizică intensă) timp de 2-3 ore după administrarea injecției de INCRELEX, în special la începutul tratamentului cu INCRELEX.

Înainte de a începe tratamentul cu INCRELEX medicul sau asistenta vă va explica cum trebuie să tratați hipoglicemia. Trebuie să aveți întotdeauna la îndemână o sursă de glucide, cum ar fi suc de portocale, gel de glucoză, dulciuri sau lapte în cazul în care apar simptome de hipoglicemie. În caz de hipoglicemie severă, dacă nu răspundeți la stimuli și nu puteți să beți lichide cu conținut de glucide, va trebui administrată o injecție cu glucagon. Medicul sau asistenta vă va instrui asupra modului în care se efectuează injecția. Glucagonul crește valorile glucozei din sânge atunci când este injectat. Este

important să aveți un regim alimentar bine echilibrat care să includă, pe lângă alimentele bogate în glucide, și proteine și grăsimi așa cum sunt carnea și brânzeturile.

Trebuie să fiți monitorizat prin recoltarea glicemiei (glucoza din sânge) din vârful degetului înainte de fiecare masă la începerea tratamentului și până la stabilirea unei doze bine tolerate. Dacă apar simptome frecvente de hipoglicemie sau hipoglicemie severă, monitorizarea glucozei din sânge trebuie să continue indiferent de starea alimentară și, dacă este posibil, în cazul simptomelor de hipoglicemie.

Hipertrofie la locul de injectare (țesutul la locul de injectare crește în dimensiune) și vânătăi
Acestea pot fi evitate prin schimbarea locului de injectare la fiecare injectare (alternarea locului de injectare).

Sistemul digestiv

S-au manifestat vărsături și dureri în abdomenul superior la pacienții tratați cu mecasermină.

Infecții

Infecții ale urechii medii au fost observate la copiii tratați cu mecasermină.

Sistemul musculo-scheletic

S-au manifestat dureri articulare și dureri ale membrelor la pacienții tratați cu mecasermină.

Sistemul nervos

Au fost observate dureri de cap la pacienții tratați cu mecasermină.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Convulsiile febrile/crize convulsive au fost observate în timpul tratamentului cu mecasermină.
Au fost raportate amețelă și tremor în timpul tratamentului cu mecasermină.

Tulburări ale inimii

Un puls rapid și sunete anormale ale inimii au fost observate în cursul tratamentului cu mecasermină.

Hiperglicemie (creșterea concentrației de glucoză din sânge)

A fost observată de asemenea creșterea glicemiei în timpul tratamentului cu mecasermină.

Amigdale/tonsile palatine mărite în volum

Mecasermina poate provoca mărirea amigdalelor/tonsilelor palatine. Unele dintre semnele clinice ale mării amigdalelor/tonsilelor palatine includ: sforăit, dificultate la respirație sau la înghițire, apnee de somn (o stare în care respirația se oprește pe perioade scurte de timp în cursul somnului) sau acumularea de lichid în urechea medie, precum și infecții ale urechii. Apneea de somn poate provoca o somnolență excesivă în timpul zilei. Adresați-vă medicului în cazul în care aceste simptome devin deranjante. Medicul trebuie să efectueze examinări regulate ale amigdalelor/tonsilelor palatine.

Timus mărit

În timpul tratamentului cu mecasermină a fost observată creșterea dimensiunilor timusului (un organ specializat al sistemului imunitar).

Papiloedeme

În timpul tratamentului cu mecasermină medicul sau opticianul pot observa umflarea părții posterioare a ochiului (datorită presiunii crescute din creier).

Hipoacuzie (diminuarea auzului)

În timpul tratamentului cu mecasermină au fost observate hipoacuzie (diminuarea auzului), dureri de urechi și lichid în urechea medie. Adresați-vă medicului dacă apar probleme de auz.

Agravarea scoliozei (produsă de creșterea rapidă)

În cazul în care aveți scolioză, va trebui să fiți supus unor controale frecvente pentru depistarea unei creșteri a curbării coloanei vertebrale. În cursul tratamentului cu mecasermină au fost observate de asemenea și dureri la nivelul mușchilor.

Aparat genital

Au fost observate creșteri în volum ale sânilor. În cursul tratamentului cu mecasermină.

Aparat digestiv

În timpul tratamentului cu mecasermină au fost raportate dureri abdominale.

Modificări la nivelul pielii și părului

În cursul tratamentului cu mecasermină s-au înregistrat îngroșări ale pielii, apariția de alunițe și modificări ale texturii părului.

Reacții la locul injectării

Reacții, inclusiv durere, iritație, sângerări, vânătăi, înroșire și întărire a pielii, au fost raportate cu tratamentul cu INCRELEX. Reacții la locul injectării pot fi evitate prin schimbarea locului de injectare la fiecare injectare (rotația locului de injectare).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Creșterea presiunii la nivelul creierului (hipertensiune arterială intracraniană)

INCRELEX poate determina uneori o creștere temporară a presiunii în interiorul creierului. Simptomele hipertensiunii intracraniene pot include tulburări vizuale, dureri de cap, greață și/sau vărsături. Solicitați imediat sfatul medicului dacă aveți oricare din aceste simptome. Medicul dumneavoastră poate verifica dacă hipertensiunea intracraniană este prezentă. Dacă este prezentă, medicul dumneavoastră poate decide să reducă sau să oprească temporar terapia cu mecasermină. Terapia cu mecasermină poate fi reluată după ce acest episod trece.

Tulburări ale inimii

La unii pacienți tratați cu mecasermină, examinarea cu ultrasunete a inimii (ecografia cardiacă) a prezentat o creștere în mărime a mușchiului cardiac și anomalii ale valvelor inimii. Medicul dumneavoastră poate efectua o ecografie cardiacă înainte, în timpul și după tratamentul cu mecasermină.

Reacții la locul injectării

Reacții precum iritația și tumefacția au fost raportate la pacienții tratați cu INCRELEX. Reacțiile la locul injectării pot fi evitate prin schimbarea locului de injectare la fiecare injecție (rotația locului de injectare).

Creșterea în greutate

În timpul tratamentului cu mecasermină a fost observată creșterea în greutate.

Printre alte reacții adverse mai puțin frecvente în timpul tratamentului cu mecasermină se numără depresia, nervozitatea.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează INCRELEX

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP:.. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2° C - 8° C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

După prima utilizare, flaconul poate fi păstrat timp de până la 30 de zile la o temperatură cuprinsă între 2 ° C și 8° C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurile menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține INCRELEX

- Substanța activă este mecasermina. Un ml conține mecasermină 10 mg. Fiecare flacon conține mecasermină 40 mg.
- Celelalte componente sunt: alcool benzilic, clorură de sodiu, polisorbit 20, acid acetic glacial, acetat de sodiu și apă distilată (vezi pct. 2 “INCRELEX conține alcool benzilic și sodiu”).

Cum arată INCRELEX și conținutul ambalajului

INCRELEX este o soluție injectabilă, incoloră până la ușor gălbuie și limpede până la ușor opalescentă, livrată într-un flacon din sticlă închis cu un dop și cu o bandă de etanșare. Flaconul conține 4 ml de soluție.

Cutia conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Esteve Pharmaceuticals SPRL België
/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 479 98 92 88

Italia
Esteve Pharmaceuticals SRL
Tel: +39 345 9214959

България

Latvija

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

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Hrvatska

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +34 93 446 60 00

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

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

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

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

España

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

Slovenija

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

France

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

România

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

Acest prospect a fost aprobat în

Acest medicament a fost autorizat în “condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>. Există de asemenea și link-uri cu alte website-uri care se referă la boli rare și la tratamentele acestora.

Acest prospect este disponibil în toate limbile EU/EEA pe site-ul web al Agenției Europene a Medicamentului.

<-----

INSTRUCTIUNI DE UTILIZARE

INCRELEX trebuie administrat utilizând seringi și ace de unică folosință care pot fi furnizate de medicul dumneavoastră, /farmacist sau asistentă. Seringile trebuie să fie de o capacitate îndeajuns de mică pentru a permite un grad acceptabil de precizie pentru extragerea dozei prescrise din flacon.

Pregătirea dozei

1. Spălați-vă pe mâini înainte de a pregăti injecția dumneavoastră cu INCRELEX.
2. Utilizați câte un nou ac și o nouă seringă de unică folosință ori de câte ori administrați o doză. Utilizați seringile și acele numai o singură dată. Aruncați-le într-un mod adecvat într-un container pentru obiecte ascuțite (cum ar fi un container de risc biologic), recipient din plastic dur (cum ar fi o sticlă de detergent), sau de metal (cum ar fi un pahar gol de cafea). **Nu utilizați niciodată** în comun acele și seringile.
3. Verificați lichidul pentru a vă asigura că este limpede și incolor. Nu utilizați după data de expirare (care este înscrisă pe etichetă după EXP și se referă la ultima zi a lunii) sau dacă soluția este tulbure ori dacă observați particule. În cazul în care un flacon a înghețat, aruncați-l. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele care nu vă mai folosesc
4. În cazul în care utilizați un flacon nou, scoateți-i capacul de protecție. Nu scoateți dopul de cauciuc.
5. Ștergeți dopul de cauciuc al flaconului cu un tampon cu alcool medicinal pentru a preveni contaminarea flaconului cu germeni care pot fi introduși prin inserțiile repetate ale acului (vezi Figura 1).

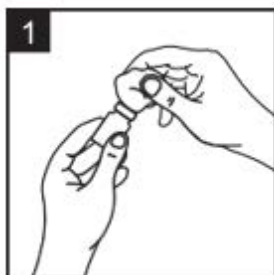


Figura 1: Ștergeți dopul cu alcool medicinal

6. Înainte de a introduce acul în flacon, retrageți pistonul pentru a trage aer în seringă într-o cantitate egală cu doza prescrisă. Introduceți acul prin dopul de cauciuc al flaconului și împingeți pistonul pentru a injecta aer în interiorul flaconului (vezi Figura 2).

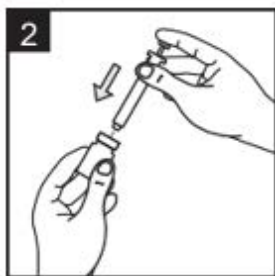


Figura 2: Injectați aer în flacon

7. Lăsați seringă în flacon și întoarceți-le invers pe amândouă. Țineți bine în mână seringă și flaconul (vezi Figura 3).

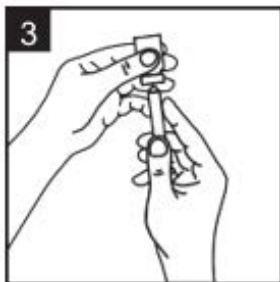


Figura 3: Pregătit pentru extragere

8. Asigurați-vă că vârful acului se află în lichid (vezi Figura 4). Retrageți pistonul pentru a extrage doza corectă în seringă (vezi Figura 5).

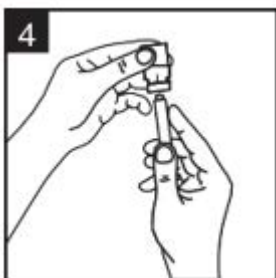


Figura 4:
Vârful în lichid

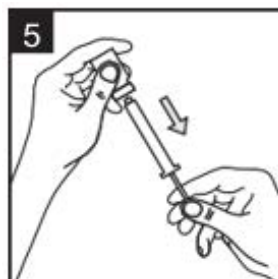


Figura 5: Extrageți
doza corectă

9. Înainte de a scoate acul din flacon, verificați bulele de aer din seringă. Dacă există bule de aer în seringă, țineți flaconul și seringă cu acul îndreptat în sus și loviți ușor în partea laterală a seringii până când bulele de aer se deplasează în partea de sus. Apăsați pistonul pentru a scoate afară bulele de aer și trageți lichid până când obțineți doza corectă (vezi Figura 6).

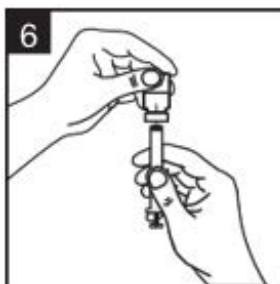


Figura 6: Scoateți bulele de
aer și reumpleți seringă

10. Scoateți acul din flacon și repuneți capacul de protecție. Nu lăsați acul să se atingă de nimic altceva. Acum sunteți pregătit să faceți injectia (vezi Figura 7).

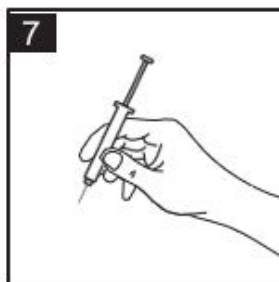


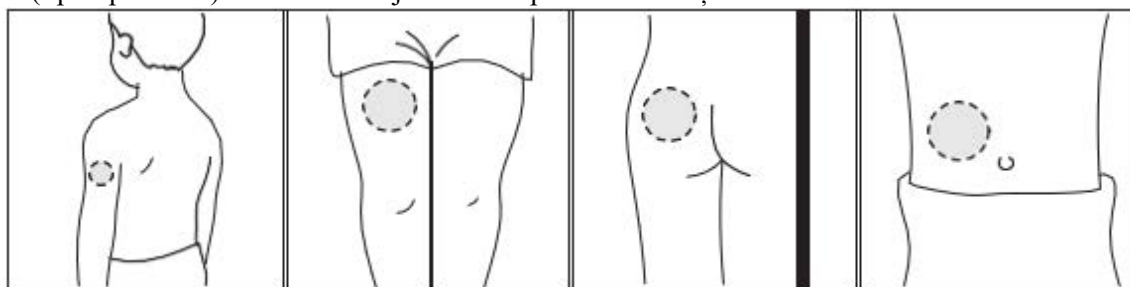
Figura 7: Pregătit pentru injectare

Injectarea dozei:

Injectați INCRELEX așa cum ați fost instruit de către medic.

Nu faceți injectia dacă nu puteți mânca la scurt timp înainte sau după injectie.

1. Alegeți o zonă pentru efectuarea injectiei – partea superioară a brațului, coapsă, fesă sau abdomen (vezi mai jos). Locul de efectuare a injectiei trebuie schimbat la fiecare administrare (rotați locul de efectuare a injectiei) pentru a evita formarea unui nodul de grăsime sub piele (lipohipertrofie) ca urmare a injectărilor repetate în același loc.



Partea sup.
a brațului

Coapsă

Fesă

Abdomen

2. Utilizați alcool medicinal sau apă și săpun pentru a curăța pielea de la locul unde urmează să vă efectuați injectia. Locul de efectuare a injectiei trebuie să fie uscat înainte de injectare.

3. Ciupiți ușor pielea. Introduceți acul așa cum v-a arătat medicul. Eliberați pielea (vezi Figura A).

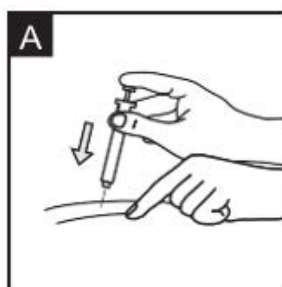


Figura A: Ciupiți ușor pielea și efectuați injectia așa cum ați fost învățat

4. Împingeți lent pistonul seringii până la capătul cursei, asigurându-vă că ați injectat întreaga cantitate de lichid. Scoateți acul trăgându-l drept în afară și apăsați cu blândețe timp de câteva secunde cu o compresă din tifon sau cu un tampon de vată pe locul în care ați efectuat injectia. **Nu frecați zona** (vezi Figura B).

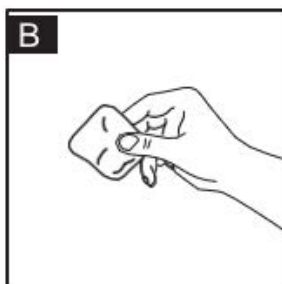


Figura B: Apăsați (nu frecați) cu tifon sau cu vată

5. Urmăriți recomandările medicului referitoare la aruncarea acului și a seringii. Nu montați la loc seringă. Acul și seringă care au fost folosite trebuie introduse într-un recipient pentru obiecte ascuțite (cum ar fi un recipient pentru obiecte cu risc biologic), într-un recipient din material plastic dur (cum ar fi un bidon de detergent) sau într-un recipient de metal (cum ar fi o cutie goală de cafea). Aceste recipiente trebuie închise etanș și aruncate în mod corespunzător așa cum vă va spune medicul.