

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INCRELEX 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 10 mg μεκασερμίνης\*.

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 40 mg μεκασερμίνης.

\*Η μεκασερμίνη είναι ένας ανθρώπινος ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) που προέρχεται από ανασυνδυασμένο DNA, που παράγεται στην *Escherichia coli*.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Ένα ml περιέχει 9 mg βενζυλικής αλκοόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Υδατικό, διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη μακροχρόνια θεραπεία της ανεπάρκειας ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους από 2 έως 18 ετών με σοβαρή πρωτοπαθή ανεπάρκεια του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (Πρωτοπαθής IGFD).

Η σοβαρή πρωτοπαθής IGFD ορίζεται από:

- βαθμολογία τυπικής απόκλισης ύψους  $\leq -3,0$  και
- βασικά επίπεδα του IGF-1 κάτω από το 2,5<sup>ο</sup> εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο και
- επάρκεια της GH.
- Εξαίρεση των δευτεροπαθών μορφών ανεπάρκειας της IGF-1, όπως πλημμελής θρέψη, υποθυρεοειδισμός ή χρόνια θεραπεία με φαρμακολογικές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.

Η σοβαρή πρωτοπαθής IGFD περιλαμβάνει ασθενείς με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της GH (GHR), στην οδό μετάδοσης σήματος μετά τον GHR και ανωμαλίες του γονιδίου IGF-1. Οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν ανεπάρκεια στην GH, και επομένως, δε μπορεί να αναμένεται να αποκριθούν επαρκώς στην εξωγενή θεραπεία με GH. Συνιστάται η επιβεβαίωση της διάγνωσης με διεξαγωγή εξέτασης δημιουργίας IGF-1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με INCRELEX πρέπει να χορηγείται από ιατρούς που είναι πεπειραμένοι στη διάγνωση και στο χειρισμό ασθενών με αναπτυξιακές διαταραχές.

#### Δοσολογία

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της μεκασερμίνης είναι 0,04 mg/kg σωματικού βάρους δύο φορές ημερησίως με υποδόρια ένεση. Εάν δεν παρουσιαστούν σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τουλάχιστον μία εβδομάδα, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε βήματα των 0,04 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 0,12 mg/kg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Δόσεις μεγαλύτερες από τα 0,12 mg/kg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά με σοβαρή πρωτοπαθή IGF1D.

Εάν η συνιστώμενη δόση δεν είναι ανεκτή από τον ασθενή, μπορεί να δοκιμαστεί θεραπεία με χορήγηση χαμηλότερης δόσης. Η επιτυχία της θεραπείας πρέπει να εκτιμηθεί με βάση την ταχύτητα αύξησης ύψους. Η χαμηλότερη δόση που συσχετίστηκε με ουσιώδεις αυξήσεις στην ανάπτυξη σε ατομικό επίπεδο ήταν 0,04 mg/kg δύο φορές ημερησίως.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του INCRELEX σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία. Ως εκ τούτου το INCRELEX δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Το INCRELEX πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση λίγο πριν ή μετά ένα κανονικό γεύμα ή ένα πρόχειρο γεύμα. Εάν παρουσιαστεί υπογλυκαιμία με τις συνιστώμενες δόσεις, παρά την επαρκή λήψη τροφής, η δόση πρέπει να μειώνεται. Εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να φάει, για οποιαδήποτε αιτία, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του INCRELEX. Η δόση της μεκασερμίνης δεν πρέπει να αυξάνεται ποτέ για να αναπληρωθεί μία ή περισσότερες δόσεις που παραλείφθηκαν.

Οι θέσεις ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται σε διαφορετική θέση με κάθε ένεση.

Το INCRELEX δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως.

#### *Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του προϊόντος*

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές αμέσως μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο. Εάν το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, δεν πρέπει να ενίεται (βλέπε παράγραφο 6.6). Το INCRELEX πρέπει να χορηγείται με χρήση στείρων αναλώσιμων συριγγών και βελονών ένεσης. Οι σύριγγες πρέπει να είναι αρκετά μικρού όγκου, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αναρρόφηση της συνταγογραφούμενης δόσης από το φιαλίδιο με εύλογη ακρίβεια.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή ή πιθανολογούμενη νεοπλασία. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθούν ενδείξεις νεοπλασίας.

Καθώς το INCRELEX περιέχει βενζυλική αλκοόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωρα βρέφη ή σε νεογνά.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ανεπάρκειες του θυρεοειδούς και της θρέψης πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX.

Το INCRELEX δεν είναι υποκατάστατο της θεραπείας με GH.

Το INCRELEX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ενίσχυση της ανάπτυξης σε ασθενείς με κλειστές επιφύσεις.

Το INCRELEX πρέπει να χορηγείται λίγο πριν ή μετά από ένα κανονικό ή ένα πρόχειρο γεύμα, επειδή ενδέχεται να έχει υπογλυκαιμικές επιδράσεις προσομοιάζουσες με αυτές της ινσουλίνης. Ειδική προσοχή πρέπει να δίνεται σε παιδιά μικρής ηλικίας, παιδιά με ιστορικό υπογλυκαιμίας και παιδιά με ασυνεπή πρόσληψη τροφής. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τη συμμετοχή σε δραστηριότητες υψηλού κινδύνου εντός 2-3 ωρών μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX, έως ότου επιτευχθεί μια καλά ανεκτή δόση του INCRELEX. Εάν ένα άτομο με σοβαρή υπογλυκαιμία είναι αναίσθητο ή δε μπορεί να καταπιεί τροφή φυσιολογικά, μπορεί να απαιτείται ένεση γλυκαγόνης. Άτομα με ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας πρέπει να έχουν διαθέσιμη γλυκαγόνη. Κατά το χρόνο της αρχικής συνταγογράφησης, οι ιατροί πρέπει να εκπαιδεύσουν τους γονείς σχετικά με τα σημεία, τα συμπτώματα και τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της ένεσης γλυκαγόνης.

Οι δόσεις της ινσουλίνης ή/και άλλων υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να χρειαστεί να μειωθούν για διαβητικά άτομα που χρησιμοποιούν το INCRELEX.

Συνιστάται ηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς που τερματίζουν τη θεραπεία πρέπει επίσης να κάνουν ηχοκαρδιογράφημα. Ασθενείς με μη φυσιολογικά ευρήματα ηχοκαρδιογραφήματος ή καρδιαγγειακά συμπτώματα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά με διαδικασίες ηχοκαρδιογραφήματος.

Με τη χρήση του INCRELEX έχει αναφερθεί υπερτροφία λεμφοειδούς ιστού (π.χ. αμυγδαλές) που σχετίζεται με επιπλοκές, όπως ροχαλητό, άπνοια κατά τον ύπνο και χρόνιες συλλογές υγρού του μέσου ωτός. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται περιοδικά και κατά την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων για τον αποκλεισμό τέτοιων δυνητικών επιπλοκών ή για την εκκίνηση κατάλληλης θεραπείας.

Ενδοκρανιακή υπέρταση (IH) με οίδημα της οπτικής θηλής, οπτικές μεταβολές, κεφαλαλγία, ναυτία ή/και έμετο έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με INCRELEX, όπως έχει αναφερθεί με τη θεραπευτική χορήγηση GH. Τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την IH αποκαθίστανται μετά τη διακοπή της δόσολογίας. Συνιστάται βυθοσκόπηση κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCRELEX και κατά την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία ανάπτυξη μπορεί να συμβεί διολίσθηση της κεφαλής της μηριαίας επίφυσης (με πιθανότητα να οδηγήσει σε ανάγγειο νέκρωση) και εξέλιξη της σκολίωσης. Οι καταστάσεις αυτές και άλλα συμπτώματα και σημεία που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με θεραπεία με GH γενικά πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCRELEX. Οποιοσδήποτε ασθενής με την έναρξη χωλότητας ή εμφάνιση πόνου στο ισχίο ή στο γόνατο πρέπει να αξιολογείται.

Κατά την εμπειρία σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε INCRELEX, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί υπερευαισθησία, κνίδωση, κνησμός και ερύθημα. Αυτά παρατηρήθηκε ότι συμβαίνουν συστηματικά και / ή τοπικά στο σημείο της ένεσης. Έχει αναφερθεί μικρός αριθμός περιστατικών αναφυλαξίας τα οποία χρειάστηκαν νοσηλεία. Οι γονείς και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι τέτοιες αντιδράσεις είναι πιθανές και ότι εάν εμφανιστεί συστηματική αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να αναζητείται άμεση ιατρική φροντίδα.

Η θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται εάν μετά από ένα χρόνο οι ασθενείς εξακολουθούν να μην αποκρίνονται.

Άτομα που έχουν αλλεργικές αντιδράσεις στην ενέσιμη IGF-1, τα οποία έχουν μη αναμενόμενα υψηλές τιμές της IGF-1 στο αίμα μετά από την ένεση ή τα οποία αποτυγχάνουν να εμφανίσουν ανταπόκριση ως προς την ανάπτυξη χωρίς κάποιο διαπιστωμένο αίτιο, ενδέχεται να εμφανίζουν ανάπτυξη αντισωμάτων στην ενέσιμη IGF-1. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην παραγωγή αντι-IGF-1 IgEs, αντισωμάτων υποστήριξης ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντιστοίχως. Σε τέτοιες περιπτώσεις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διενέργεια εξέτασης αντισωμάτων.

Έκδοχα

Το INCRELEX περιέχει 9 mg/ml βενζυλικής αλκοόλης ως συντηρητικό.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει τοξικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 3 ετών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Οι δόσεις της ινσουλίνης και / ή άλλων υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να χρειαστεί να μειωθούν (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες  
Συνιστάται να υπάρχει αρνητική εξέταση κύησης για όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη θεραπεία με INCRELEX. Συνιστάται, επίσης, όλες οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Στοιχεία από τη χρήση της μεκασερμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα.

Οι μελέτες σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα σε ζώα είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το INCRELEX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δε συνιστάται θηλασμός ενώ λαμβάνετε το INCRELEX.

Γονιμότητα

Το INCRELEX έχει δοκιμαστεί σε μια μελέτη τερατογένεσης σε αρουραίους χωρίς επιπτώσεις στο έμβryo μέχρι 16 mg / kg (20 φορές την MRHD με βάση την επιφάνεια σώματος) και τερατογένεσης σε κουνέλια, χωρίς επιπτώσεις στο έμβryo σε δόση των 0,5 mg / kg (2 φορές την MRHD με βάση την επιφάνεια σώματος). Το INCRELEX δεν έχει επιπτώσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,25, 1 και 4 mg / ημέρα (έως 4 φορές την κλινική έκθεση με την MRHD με βάση την AUC).

Τα αποτελέσματα του INCRELEX στο αγέννητο παιδί δεν έχουν μελετηθεί. Συνεπώς, δεν υπάρχουν επαρκείς ιατρικές πληροφορίες για να διαπιστωθεί αν υπάρχουν σημαντικοί κίνδυνοι για το έμβryo. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με INCRELEX σε θηλάζουσες μητέρες. Το INCRELEX δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Μία αρνητική εξέταση κύησης και επαρκής αντισύλληψη είναι απαραίτητη σε όλες τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν το INCRELEX.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η υπογλυκαιμία είναι μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση. Σε περίπτωση υπογλυκαιμικού επεισοδίου το INCRELEX ενδέχεται να έχει μεγάλη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στοιχεία ανεπιθύμητων αντιδράσεων ελήφθησαν από συνολικά 413 ασθενείς με σοβαρή πρωτοπαθή IGF1 σε κλινικές μελέτες. Συλλέχθηκαν επίσης δεδομένα από πηγές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες ήταν κεφαλαλγία (44%), υπογλυκαιμία (28%), έμετος (26%), υπερτροφία στο σημείο ένεσης (17%) και μέση ωτίτιδα (17%)

Ενδοκρανιακή υπέρταση/αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση παρουσιάστηκε στο (0.96%) των ασθενών στις κλινικές μελέτες και σε άτομα 7-9 ετών που λάμβαναν για πρώτη φορά θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε άλλες ενδείξεις σε σύνολο περίπου 300 ασθενών, ελήφθησαν αναφορές τοπικής και / ή συστηματικής υπερευαισθησίας στο 8% των ασθενών. Υπήρξαν επίσης αναφορές συστηματικής υπερευαισθησίας για χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, από τις οποίες ορισμένες περιπτώσεις ήταν ενδεικτικές αναφυλαξίας. Ελήφθησαν επίσης αναφορές για τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Μερικοί ασθενείς ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα στο INCRELEX. Δεν παρατηρήθηκε επιβράδυνση της ανάπτυξης ως συνέπεια της δημιουργίας των αντισωμάτων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Ο Πίνακας 1 περιέχει πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ) συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) και όχι συχνές/συνεπείς ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες, η οποία παρουσιάστηκε σε κλινικές δοκιμές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν εντοπιστεί κατά τη χρήση μετά την έγκριση κυκλοφορίας του INCRELEX. Καθώς αυτές οι αντιδράσεις αναφέρθηκαν εθελοντικά από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις**

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες	Αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές: Υπερτροφία θύμου αδένου	
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος		Άγνωστης συχνότητας: Συστηματική υπερευαισθησία (αναφυλαξία, γενικευμένη κνίδωση, αγγειοοίδημα, δύσπνοια)  Τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (κνησμός, κνίδωση)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές: Υπογλυκαιμία Συχνές: Υπογλυκαιμικός σπασμός, υπεργλυκαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη, νευρική κατάσταση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία Συχνές: Σπασμοί, ζάλη, τρόμος Όχι συχνές: καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση,	
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές: Οίδημα της οπτικής θηλής,	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Πολύ συχνές: Μέση ωτίτιδα Συχνές: Υποακοία, ωταλγία, υγρό στο μέσο ους	
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: Καρδιακό φύσημα, ταχυκαρδία Όχι συχνές: Καρδιομεγαλία, κοιλιακή υπερτροφία, , ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια τριγλώχινος βαλβίδας*	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές: Σύνδρομο υπνικής άπνοιας, υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων, υπερτροφία αμυγδαλών, ροχαλητό,	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές: Έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Συχνές: κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Υπερτροφία δέρματος, ανώμαλη υφή τριχώματος	Άγνωστης συχνότητας: Αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: Αρθραλγία, πόνος στο άκρο Συχνές: Σκολίωση*	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνοντα κύστεις και πολύποδες)	Συχνές: Μελανοκυτταρικοί σπίλοι	

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες	Αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και τού μαστού	Συχνές: Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: Υπερτροφία στο σημείο της ένεσης μώλωπας της θέσης ένεσης, Συχνές: Άλγος της θέσης ένεσης, Αντίδραση της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, σκλήρυνση της θέσης ένεσης, αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, ερεθισμός της θέσης ένεσης. Όχι συχνές: Εξάνθημα στη θέση ένεσης, οίδημα στη θέση της ένεσης, λιπούπερτροφία	
	Όχι συχνές: Αυξημένο σωματικό βάρος	
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	Συχνές: Τοποθέτηση σωλήνα ωτός	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Συστηματική / τοπική υπερευαισθησία

*Κλινική μελέτη:* Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε άλλες ενδείξεις (συνολικά περίπου 300 ασθενείς) 8% των ασθενών ανέφεραν τοπικές και / ή συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Όλες οι περιπτώσεις ήταν ήπιες ή μέτριες σε ένταση και καμία δεν ήταν σοβαρή.

*Αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά:* Συστηματική υπερευαισθησία η οποία περιελάμβανε συμπτώματα όπως αναφυλαξία, γενικευμένη κνίδωση, αγγειοοίδημα και δύσπνοια. Τα συμπτώματα στις ενδεικτικές της αναφυλαξίας περιπτώσεις περιελάμβαναν κνίδωση, αγγειοοίδημα και δύσπνοια. Ορισμένοι ασθενείς χρειάστηκε να νοσηλευθούν. Μετά την εκ νέου χορήγηση, τα συμπτώματα δεν επανεμφανίστηκαν σε όλους τους ασθενείς. Υπήρξαν επίσης αναφορές για τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Συνήθως αυτές ήταν κνησμός και κνίδωση.

Υπογλυκαιμία

Από τα 115 άτομα (28%) που εμφάνισαν ένα ή περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας, 46 άτομα παρουσίασαν υπογλυκαιμική κρίση σε μία ή περισσότερες περιπτώσεις. Η συμπτωματική υπογλυκαιμία γενικά αποφεύχθηκε όταν ένα γεύμα ή σνακ καταναλώθηκε είτε λίγο πριν είτε μετά τη χορήγηση του INCRELEX.

Υπερτροφία στο σημείο της ένεσης

Αυτή η αντίδραση εμφανίστηκε σε 71 άτομα (17%) στις κλινικές μελέτες και γενικά συνδέεται με την έλλειψη σωστής εναλλαγής των ενέσεων. Όταν οι ενέσεις κατανεμήθηκαν σωστά, δεν εμφανίστηκε η αντίδραση.

Υπερτροφία των αμυγδαλών

Αυτό παρατηρήθηκε σε 38 άτομα (9%), ιδιαίτερα στα πρώτα 1 έως 2 έτη της θεραπείας με μικρότερη ανάπτυξη των αμυγδαλών κατά τα επόμενα έτη.

Ροχαλητό

Αυτό συνέβη εν γένει κατά το πρώτο έτος της θεραπείας, και αναφέρθηκε σε 30 άτομα (7%).



Ενδοκρανιακή υπέρταση/αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση  
Αυτή παρουσιάστηκε σε 4 άτομα (0,96%). Σε δύο άτομα η θεραπεία με INCRELEX διακόπηκε και δεν ξανάρχισε και σε δύο άτομα το σύμβαμα δεν επανεμφανίστηκε μετά από επανέναρξη του INCRELEX σε μειωμένη δόση. Και τα τέσσερα άτομα ανάρρωσαν από το επεισόδιο χωρίς επακόλουθα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Λ. Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: +30 2132040000, Ιστότοπος: [www.eof.gr](http://www.eof.gr)).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η οξεία υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Η μακροχρόνια υπερδοσολογία ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα σημεία και συμπτώματα μεγαλακρίας ή γιγαντισμού.

Η θεραπεία της οξείας υπερδοσολογίας της μεκασερμίνης πρέπει να κατευθύνεται στην ανακούφιση τυχόν υπογλυκαιμικών επιδράσεων. Πρέπει να καταναλώνεται γλυκόζη από του στόματος ή τροφή. Εάν η υπερδοσολογία έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της συνείδησης, ενδέχεται να απαιτείται ενδοφλέβια γλυκόζη ή γλυκαγόνη παρεντερικά για την αναστροφή των υπογλυκαιμικών επιδράσεων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες υπόφυσης και υποθαλάμου και ανάλογα, σωματροπίνη και αγωνιστές σωματροπίνης, Κωδικός ATC: H01AC03

Η μεκασερμίνη είναι ένας ανθρώπινος ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rhIGF-1). Ο IGF-1 αποτελείται από 70 αμινοξέα σε μονή αλυσίδα με τρεις ενδομοριακές δισουλφιδικές γέφυρες και μοριακό βάρος 7649 daltons. Η αλληλουχία αμινοξέων του προϊόντος είναι πανομοιότυπη με εκείνη της ενδογενούς ανθρώπινης IGF-1. Η πρωτεΐνη rhIGF-1 συντίθεται σε βακτηρίδια (*E. coli*) που έχουν τροποποιηθεί από την προσθήκη του γονιδίου για την ανθρώπινη IGF-1.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) είναι ο κύριος ορμονικός διαμεσολαβητής της αύξησης του αναστήματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αυξητική ορμόνη (GH) δεσμεύεται στον υποδοχέα της στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς και διεγείρει τη σύνθεση/έκκριση του IGF-1. Σε ιστούς στόχους, ο υποδοχέας του IGF-1 τύπου 1, ο οποίος είναι ομόλογος στον υποδοχέα ινσουλίνης, ενεργοποιείται από τον IGF-1, οδηγώντας σε ενδοκυτταρική μετάδοση σήματος, η οποία διεγείρει πολλαπλές διεργασίες που οδηγούν σε αύξηση του αναστήματος. Οι μεταβολικές ενέργειες του IGF-1 κατευθύνονται εν μέρει στη διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων, έτσι ώστε ο μεταβολισμός να υποστηρίξει τους αναπτυσσόμενους ιστούς.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι ακόλουθες ενέργειες έχουν καταδειχθεί για τον ενδογενή ανθρώπινο IGF-1:

#### *Ανάπτυξη ιστών*

- Η σκελετική ανάπτυξη επιτυγχάνεται στις επιφυσιακές πλάκες στα άκρα ενός αναπτυσσόμενου οστού. Η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός των κυττάρων της επιφυσιακής πλάκας διεγείρονται απευθείας από την GH και τον IGF-1.
- Ανάπτυξη οργάνων: η θεραπεία αρουραίων με ανεπάρκεια στον IGF-1 με rhIGF-1 έχει ως αποτέλεσμα ανάπτυξη ολόκληρου του σώματος και των οργάνων.
- Κυτταρική ανάπτυξη: Οι υποδοχείς του IGF-1 υπάρχουν στους περισσότερους τύπους κυττάρων και ιστών. Ο IGF-1 έχει μιτογόνο δραστηριότητα που οδηγεί σε αυξημένο αριθμό κυττάρων στον οργανισμό.

#### *Μεταβολισμός υδατανθράκων*

Ο IGF-1 καταστέλλει την παραγωγή της ηπατικής γλυκόζης, διεγείρει τη χρήση της περιφερικής γλυκόζης και μπορεί να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος και να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Ο IGF-1 έχει ανασταλτικές επιδράσεις στην έκκριση της ινσουλίνης.

#### *Μεταβολισμός οστών/αλάτων*

Ο κυκλοφορούν IGF-1 διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην απόκτηση και στη διατήρηση της οστικής μάζας. Ο IGF-1 αυξάνει την οστική πυκνότητα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πέντε κλινικές μελέτες (4 ανοικτές και 1 διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο) διεξήχθησαν με το INCRELEX. Χορηγήθηκαν υποδόριες δόσεις της μεκασερμίνης, που κυμαίνονταν γενικά από 60 έως 120 μg/kg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως (BID), σε 92 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή πρωτοπαθή IGFD. Οι ασθενείς εγγράφηκαν στις μελέτες με βάση το ακραίο βραχύ ανάστημα, τους βραδείς ρυθμούς ανάπτυξης, τις χαμηλές συγκεντρώσεις του IGF-1 στον ορό και τη φυσιολογική έκκριση της GH. Ογδόντα τρεις (83) από τους 92 ασθενείς έλαβαν INCRELEX για πρώτη φορά κατά την έναρξη της θεραπείας ενώ 81 συμπλήρωσαν τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας με INCRELEX. Τα αρχικά χαρακτηριστικά για τους 81 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στις αναλύσεις πρωτεύουσας και δευτερεύουσας αποτελεσματικότητας από τις συνδυασμένες μελέτες ήταν (μέση τιμή ± SD): χρονολογική ηλικία (έτη):  $6,8 \pm 3,8$ , ύψος (cm):  $84,1 \pm 15,8$ , βαθμολογία τυπικής απόκλισης ύψους (SDS):  $-6,9 \pm 1,8$ , ταχύτητα ύψους (cm/έτος):  $2,6 \pm 1,7$ , SDS ταχύτητας ύψους:  $-3,4 \pm 1,6$ , IGF-1 (ng/ml):  $24,5 \pm 27,9$ , SDS IGF-1:  $-4,42 \pm 2,0$  και οστική ηλικία (έτη):  $3,8 \pm 2,8$ . Από αυτούς, 72 (89%) είχαν φαινότυπο τύπου συνδρόμου Lagor, 7 (9%) είχαν έλλειψη γονιδίου GH, 1 (1%) είχε αντισώματα εξουδετέρωσης στην GH και 1 (1%) είχε μεμονωμένη γενετική ανεπάρκεια GH. Σαράντα έξι (57%) από τα άτομα ήταν άρρενες, 66 (81%) ήταν Καυκάσιοι. Εβδομήντα τέσσερις (91%) από τα άτομα ήταν κατά την έναρξη στην προεφηβική ηλικία.

Τα ετήσια αποτελέσματα για την ταχύτητα ύψους, το SDS της ταχύτητας ύψους και το SDS του ύψους μέχρι την ηλικία των 8 παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Δεδομένα ταχύτητας ύψους προ της θεραπείας ήταν διαθέσιμα για 75 άτομα. Οι ταχύτητες ύψους σε ένα δεδομένο έτος θεραπείας συγκρίθηκαν με δοκιμασία t-test κατά ζεύγη δείγματα με τις ταχύτητες ύψους προ της θεραπείας των ιδίων ατόμων που ολοκληρώνουν αυτό το έτος θεραπείας. Η ταχύτητα ύψους για τα έτη 2 έως 8 παρέμεινε στατιστικά μεγαλύτερη από ότι κατά την έναρξη. Για τα 21 άτομα που λάμβαναν θεραπεία για πρώτη φορά με σχεδόν ενήλικο ύψος, η μέση ( $\pm$ SD) διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης αύξησης σε ύψος έναντι αυτής που αναμενόταν στο σύνδρομο Lagor κατά προσέγγιση ήταν 13 cm ( $\pm$  8cm) μετά από 11 έτη θεραπείας.

**Πίνακας 2: Ετήσια αποτελέσματα ύψους κατά τον αριθμό ετών θεραπείας με INCRELEX**

	ΠΘ	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος 4	Έτος 5	Έτος 6	Έτος 7	Έτος 8
<b>Ταχύτητα ύψους (cm/έτος)</b>	75	75	63	62	60	53	39	25	19
N	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)
Μέση τιμή (SD)		+5.4 (2.6)	+3.2 (2.6)	+2.8 (2.4)	+2.5 (2.5)	+2.1 (2.1)	+1.9 (2.1)	+1.4 (2.2)	+1.3 (2.8)
Μέση τιμή (SD) για μεταβολή από τα επίπεδα προ της θεραπείας		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.004 2	0.0486
Τιμή P για μεταβολή από τα επίπεδα προ της θεραπείας [1]									
<b>SDS ταχύτητας ύψους</b>	75	75	62	62	58	50	37	22	15
N	-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)
Μέση τιμή (SD)		+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)
Μέση τιμή (SD) για μεταβολή από τα επίπεδα προ της θεραπείας		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.0001	<0.000 1	<0.00 01	0.0003
Τιμή P για μεταβολή από τα επίπεδα προ της θεραπείας [1]									
<b>SDS ύψους</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Μέση τιμή (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)
Μέση τιμή (SD) για μεταβολή από τα επίπεδα προ της θεραπείας		+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)
Τιμή P για μεταβολή από τα επίπεδα προ της θεραπείας [1]		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.000 1	<0.00 01

ΠΘ = Προ θεραπείας, SD = Τυπική απόκλιση, SDS = Βαθμολογία τυπικής απόκλισης

[1] Οι τιμές P για σύγκριση έναντι των τιμών προ της θεραπείας υπολογίστηκαν με χρήση ελέγχων t για δείγματα κατά ζεύγη.

Για άτομα με οστική ηλικία διαθέσιμη για τουλάχιστον 6 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας, η μέση αύξηση στην οστική ηλικία ήταν συγκρίσιμη με τη μέση αύξηση στη χρονολογική

ηλικία. Για αυτά τα άτομα δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια κλινικά σημαντική βελτίωση στην οστική ηλικία σε σχέση με την χρονολογική ηλικία.

Η αποτελεσματικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη. Η δόση των 120 μg/kg χορηγούμενη ΥΔ και δύο φορές ημερησίως, συσχετιζόταν γενικά με τις μεγαλύτερες απαντήσεις στην αύξηση.

Κατά την διάρκεια των μελετών, μεταξύ όλων των ατόμων τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην εκτίμηση ασφάλειας (n=92), το 83% των ατόμων ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεν υπήρξε θάνατος κατά τη διάρκεια των μελετών. Κανένα άτομο δεν διέκοψε τις μελέτες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η υπογλυκαιμία ήταν η πλέον συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, αλλά ήταν γενικά αντιμετωπίσιμη όταν δινόταν κατάλληλη προσοχή στα γεύματα σε σχέση με τη δοσολογία.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί κάθε νέα πληροφορία που μπορεί να γίνεται διαθέσιμη κάθε χρόνο και αυτή η ΠΧΠ θα ενημερώνεται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Γενικά χαρακτηριστικά

### Απορρόφηση

Η απόλυτη υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα της μεκασερμίνης σε ασθενείς με σοβαρή πρωτοπαθή IGFD δεν έχει προσδιοριστεί. Η βιοδιαθεσιμότητα της μεκασερμίνης μετά από υποδόρια χορήγηση σε υγιή άτομα έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 100%.

### Κατανομή

Στο αίμα, ο IGF-1 δεσμεύεται σε έξι πρωτεΐνες δέσμευσης του IGF (IGFBPs), με δέσμευση του ~80% ως σύμπλοκο με την IGFBP-3 και μια ασταθή σε οξέα υπομονάδα (acid-labile subunit). Η IGFBP-3 είναι μειωμένη σε ασθενείς με σοβαρή πρωτοπαθή IGFD, με αποτέλεσμα αυξημένη κάθαρση του IGF-1 σε αυτούς τους ασθενείς σε σχέση με τα υγιή άτομα. Το σύνολο του όγκου κατανομής του IGF-1 (μέση τιμή ± SD) μετά από υποδόρια χορήγηση του INCRELEX σε 12 άτομα με σοβαρή πρωτοπαθή IGFD εκτιμάται ότι είναι 0,257 (± 0,073) l/kg σε δόση μεκασερμίνης 0,045 mg/kg και εκτιμάται ότι αυξάνεται καθώς αυξάνεται η δόση της μεκασερμίνης. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες διαθέσιμες για τη συγκέντρωση του μη δεσμευμένου IGF-1 μετά τη χορήγηση του INCRELEX.

### Βιομετατροπή

Τόσο το ήπαρ όσο και ο νεφρός έχουν δείχθει ότι μεταβολίζουν τον IGF-1.

### Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής του συνολικού IGF-1 μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 0,12 mg/kg σε τρεις παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή πρωτοπαθή IGFD εκτιμάται ότι είναι 5,8 ώρες. Η κάθαρση του συνολικού IGF-1 είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τα επίπεδα της IGFBP-3

στον ορό και η συστηματική κάθαρση του συνολικού IGF-1 (CL/F) εκτιμάται ότι είναι 0,04 l/hr/kg στα 3 mg/l IGFBP-3 σε 12 άτομα.

Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική του INCRELEX δεν έχει μελετηθεί σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

#### Παιδιά

Η φαρμακοκινητική του INCRELEX δεν έχει μελετηθεί σε άτομα ηλικίας κάτω των 12 ετών.

#### Φύλο

Σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών με πρωτοπαθή IGFD και σε υγιείς ενήλικες δεν υπήρχαν εμφανείς διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στη φαρμακοκινητική του INCRELEX.

#### Φυλή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον προσδιορισμό της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μεκασερμίνης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε αρουραίους και κουνέλια, η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μελετήθηκε μετά από ενδοφλέβια αλλά όχι μετά από υποδόρια εφαρμογή (τη συνήθη οδό χορήγησης). Οι μελέτες αυτές δεν υπέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα και την κύηση, αλλά λόγω της διαφορετικής οδού εφαρμογής, η σχετικότητα των ευρημάτων αυτών είναι ασαφής. Δε μελετήθηκε η μεταφορά της μεκασερμίνης μέσω του πλακούντα.

#### Δυναμικό καρκινογένεσης

Η μεκασερμίνη χορηγήθηκε υποδορίως σε αρουραίους Sprague Dawley σε δόσεις των 0, 0,25, 1, 4 και 10 mg/kg/ημέρα για έως 2 έτη. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση της υπερπλασίας του μυελού των επινεφριδίων και του φαιοχρωμοκυτώματος σε αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα και άνω ( $\geq 1$  φορά της κλινικής έκθεσης με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση [MRHD] με βάση την AUC) και σε θηλυκούς αρουραίους σε όλα τα επίπεδα δόσης ( $\geq 0,3$  φορές την κλινική έκθεση με την MRHD με βάση την AUC).

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση κερατοακανθώματος στο δέρμα σε αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις 4 και 10 mg/kg/ημέρα ( $\geq 4$  φορές την έκθεση με την MRHD με βάση την AUC). Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρκινώματος μαστικών αδένων τόσο σε αρσενικούς όσο και θηλυκούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 10 mg/kg/ημέρα (7 φορές την έκθεση με την MRHD με βάση την AUC). Στις μελέτες καρκινογένεσης παρατηρήθηκε υπερβολική θνησιμότητα δευτεροπαθής σε προκαλούμενη από IGF-1 υπογλυκαιμία.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζυλική αλκοόλη  
Χλωριούχο νάτριο  
Πολυσορβικό 20  
Οξικό οξύ, παγόμορφο  
Οξικό νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

#### Μετά το άνοιγμα:

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 30 ημέρες, στους 2 °C έως 8 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, μόλις ανοιχθεί, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για 30 ημέρες το πολύ στους 2 °C έως 8 °C. Άλλοι χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

4 ml διαλύματος σε φιαλίδιο των 5 ml (γυαλί τύπου I) κλειστό με πώμα (πολυμερές βρωμοβουτυλίου/ισοπρενίου) και σφράγιση (λακαρισμένο πλαστικό).

Μέγεθος πακέτου 1 φιαλιδίου.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το INCRELEX παρέχεται ως διάλυμα πολλαπλών δόσεων.

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές αμέσως μετά την αφαίρεση από το ψυγείο. Εάν το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματιδιακή ύλη, δεν πρέπει να ενίεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/402/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03/08/2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03/08/2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΌΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**



## **Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ethel Virton  
28100 Dreux  
Γαλλία

## **Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD list) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος (7) της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευτεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

*Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)*

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν οι ημερομηνίες για την υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι, με την κυκλοφορία, όλοι οι γιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το INCRELEX είναι εφοδιασμένοι με το «πακέτο πληροφοριών ιατρού» που περιέχει τα ακόλουθα:

- Πληροφορίες προϊόντος
- Πληροφορίες ιατρού σχετικά με το INCRELEX (κάρτα πληροφοριών, οδηγός δοσολογίας και έναν υπολογιστή δόσης)
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Οι πληροφορίες ιατρού σχετικά με το INCRELEX πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Εκπαίδευση των γονέων σχετικά με τα σημεία, συμπτώματα και τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της ένεσης γλυκαγόνης.
- Οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε εξετάσεις των ώτων, της ρινός και του λαιμού περιοδικά και με την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων προκειμένου να αποκλειστούν πιθανές επιπλοκές ή να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.
- Διεξαγωγή βυθοσκοπίσης ρουτίνας πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή με την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων.
- Το INCRELEX αντενδείκνυται όταν υπάρχει ενεργή ή πιθανολογούμενη νεοπλασία και η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθούν ενδείξεις νεοπλασίας.
- Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία ανάπτυξη μπορεί να συμβεί διολίσθηση της κεφαλής της μηριαίας επίφυσης και εξέλιξη της σκολίωσης. Οι καταστάσεις αυτές πρέπει να ελεγχθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με INCRELEX.
- Οι γονείς και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις είναι πιθανές και ότι εάν εμφανιστεί αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να αναζητείται άμεση ιατρική φροντίδα.
- Πληροφορίες δειγματοληψίας ανοσογονικότητας.

Οι πληροφορίες του ασθενή σχετικά με το INCRELEX πρέπει να περιέχουν τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Το INCRELEX πρέπει να χορηγείται λίγο πριν ή μετά από ένα κανονικό ή ένα πρόχειρο γεύμα, επειδή ενδέχεται να έχει υπογλυκαιμικές επιδράσεις προσομοιάζουσες με αυτές της ινσουλίνης.
- Σημεία και συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Οδηγίες αντιμετώπισης υπογλυκαιμίας. Οι γονείς και οι θεραπευτές πρέπει πάντα να διασφαλίζουν ότι το παιδί έχει στη διάθεσή του ένα προϊόν ζάχαρης. Οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση γλυκαγόνης εάν παρουσιαστεί σοβαρή υπογλυκαιμία.
- Εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να φάει, για οποιαδήποτε αιτία, δεν πρέπει να χορηγείται το INCRELEX. Η δόση του INCRELEX δεν πρέπει να διπλασιάζεται ποτέ για να αναπληρωθεί μία ή περισσότερες δόσεις που παραλείφθηκαν.
- Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τη συμμετοχή σε δραστηριότητες υψηλού κινδύνου (π.χ. αυξημένη φυσική δραστηριότητα) εντός 2-3 ωρών μετά τη δοσολογία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX, έως ότου επιτευχθεί μια καλά ανεκτή δόση του INCRELEX.
- Οδηγίες για την αλλαγή και την περιτροπή της θέσης ένεσης προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη λιποϋπερτροφίας.
- Οδηγίες για την αναφορά έναρξης ή επιδείνωσης του ροχαλητού που μπορεί να υποδεικνύει διόγκωση των αμυγδαλών ή/και των αδενοειδών εκβλαστήσεων έπειτα από έναρξη θεραπείας με INCRELEX.
- Να αναφέρουν την έναρξη σοβαρού θαμπώματος της όρασης λόγω κεφαλαλγίας και σχετιζόμενης ναυτίας και εμετού στον γιατρό τους.

- Να αναφέρουν την έναρξη χωλότητας ή εμφάνιση πόνου στο ισχίο ή στο γόνατο στον γιατρό τους προκειμένου να αξιολογείται.

Επιπλέον, θα υπάρχει ένας οδηγός δοσολογίας και ένας υπολογιστής δόσης, για χρήση από τον γιατρό και τους ασθενείς, που θα περιέχει πληροφορίες σχετικά με την κλιμάκωση της ατομικής δόσης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος σφαλμάτων στη θεραπεία και υπογλυκαιμίας.

**• Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

- Η διεξαγωγή μακροπρόθεσμης μελέτης ασφάλειας όπου η θεραπεία με μεκασερίνη αρχίζει στην πρόωμη φάση της παιδικής ηλικίας και συνεχίζει στην ενηλικίωση προκειμένου να ερευνηθούν:
  - Η μακροχρόνια τοξικότητα σε ασθενείς που υπόκεινται αλλαγές ανάπτυξης
  - Πιθανή εμφάνιση κακοηθειών καθώς και άλλων κινδύνων

Οι ενδιάμεσες αναφορές θα υποβάλλονται κάθε δύο χρόνια έως την παρακολούθηση του τελευταίου ασθενούς για 5 έτη.

Τελική έκθεση μέχρι το 2023.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΟΚΙΒΩΤΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

INCRELEX 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα.  
Μεκασερμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ανά ml περιέχονται 10 mg μεκασερμίνης.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg μεκασερμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Άλλα συστατικά: βενζυλική αλκοόλη, γλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 20, παγόμορφο οξικό οξύ, οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.  
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα.  
Ένα φιαλίδιο πολλαπλών χρήσεων των 4 ml.  
40mg/4ml

**5. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/402/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

INCRELEX

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

INCRELEX 10 mg/ml ένεση  
Μεκασερμίνη  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

40mg/4ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### **INCRELEX 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα**

Μεκασερμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας αποκλειστικά. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και αν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τί είναι το INCRELEX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το INCRELEX
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το INCRELEX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το INCRELEX
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το INCRELEX και ποια είναι η χρήση του**

- Το INCRELEX είναι ένα υγρό που περιέχει μεκασερμίνη η οποία είναι παρασκευασμένος από τον άνθρωπο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), ο οποίος είναι παρόμοιος με τον IGF-1 που παράγεται από τον οργανισμό σας.
- Το INCRELEX χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων από 2 έως 18 ετών που έχουν πολύ μικρό ανάστημα για την ηλικία τους, επειδή ο οργανισμός τους δεν παράγει επαρκή ποσότητα IGF-1. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται πρωτοπαθής ανεπάρκεια του IGF-1.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το INCRELEX**

**Μη χρησιμοποιήσετε το INCRELEX**

- σε περίπτωση έχετε αλλεργία στη μεκασερμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε καρκίνο
- σε πρόωρα βρέφη ή σε νεογνά διότι περιέχει βενζυλική αλκοόλη.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το INCRELEX.

- σε περίπτωση που έχετε κυρτή σπονδυλική στήλη (σκολίωση). Πρέπει να παρακολουθείστε για την εξέλιξη της σκολίωσης
- εάν εμφανίσετε χωλότητα ή πόνο στο γοφό ή το γόνατο

- σε περίπτωση που έχετε διογκωμένες αμυγδαλές (υπερτροφία των αμυγδαλών). Πρέπει να κάνετε εξετάσεις περιοδικά
- σε περίπτωση που έχετε συμπτώματα αυξημένης πίεσης στον εγκέφαλο (ενδοκρανιακή υπέρταση), όπως αλλαγές στην όραση, κεφαλαλγία, ναυτία και / ή έμετο, επικοινωνήστε με το γιατρό για βοήθεια
- σε περίπτωση που έχετε κάποια τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης ή γενικευμένη αλλεργική αντίδραση με το INCRELEX. Επικοινωνήστε με το γιατρό το συντομότερο δυνατόν εάν εμφανίσετε τοπικό εξάνθημα. Λάβετε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν έχετε γενικευμένη αλλεργική αντίδραση (κνίδωση, δύσπνοια, τάσεις λιποθυμίας ή κατάρρευσης και δεν αισθάνεστε καλά γενικά)
- σε περίπτωση που έχετε συμπληρώσει την ανάπτυξη (οι πλάκες ανάπτυξης των οστών έχουν κλείσει). Σε αυτή την περίπτωση το INCRELEX δεν μπορεί να σας βοηθήσει να αναπτυχθείτε και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

### **Παιδιά κάτω των 2 ετών**

Η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών και επομένως δεν συνιστάται.

### **Άλλα φάρμακα και INCRELEX**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερος ενημερώστε το γιατρό εάν λαμβάνετε ινσουλίνη ή άλλα αντι-διαβητικά φάρμακα. Ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης για αυτά τα φάρμακα.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Μία αρνητική εξέταση εγκυμοσύνης συνιστάται για όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη θεραπεία με INCRELEX. Συνιστάται, επίσης, όλες οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θεραπεία με INCRELEX πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που παρουσιαστεί κύηση.

Το INCRELEX δεν πρέπει να χορηγείται σε μητέρα που θηλάζει.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το INCRELEX μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία (πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) η οποία ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγήσετε και να χειριστείτε μηχανές καθώς μπορεί να μειωθεί η ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε ή να αντιδράσετε.

Πρέπει να αποφεύγετε τη συμμετοχή σε δραστηριότητες υψηλού κινδύνου (π.χ. οδήγηση κ.λπ.) εντός 2-3 ωρών μετά τη δοσολογία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX, έως ότου βρεθεί μια δόση του INCRELEX η οποία δεν σας προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες καθιστούν αυτές τις δραστηριότητες επικίνδυνες.

### **Το INCRELEX περιέχει βενζυλική αλκοόλη**

Το INCRELEX περιέχει 9 mg ανά ml βενζυλικής αλκοόλης ως συντηρητικό.

Η βενζυλική αλκοόλη ενδέχεται να προκαλέσει τοξικές και αλλεργικές αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 3 ετών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το INCRELEX**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας. Η τυπική δόση είναι 0,04 έως 0,12 mg/kg του βάρους ασθενούς χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Δείτε την ενότητα 'Οδηγίες χρήσης' στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Κάνετε την ένεση του INCRELEX ακριβώς κάτω από το δέρμα σας λίγο πριν ή μετά από ένα κανονικό ή ένα πρόχειρο γεύμα επειδή ενδέχεται να έχει υπογλυκαιμικές επιδράσεις όπως η ινσουλίνη και έτσι μπορεί να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (βλ. υπογλυκαιμία στην παράγραφο 4). Μη χορηγείτε τη δόση σας του INCRELEX εάν δεν μπορείτε να καταναλώσετε τροφή για οποιαδήποτε αιτία. Μην αναπληρώσετε τη δόση που χάσατε χορηγώντας δύο δόσεις την επόμενη φορά. Η επόμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται ως συνήθως, με ένα γεύμα ή σνακ.

Κάνετε την ένεση του INCRELEX ακριβώς κάτω από το δέρμα στο άνω τμήμα του βραχίονα, στο μηρό, την περιοχή του στομάχου (κοιλία) ή στους γλουτούς σας. Μην κάνετε ποτέ ένεση σε φλέβα ή σε μυ. Αλλάζετε τη θέση ένεσης για κάθε ένεση.

Χρησιμοποιείτε το INCRELEX μόνον εάν είναι διαυγές και άχρωμο.

Η θεραπεία με το INCRELEX είναι μακροχρόνια αγωγή. Για περισσότερες πληροφορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του INCRELEX από την κανονική**

Το INCRELEX, όπως η ινσουλίνη, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (βλ. υπογλυκαιμία στην παράγραφο 4).

Εάν κάνατε ένεση του INCRELEX σε δόση μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη, επικοινωνήστε άμεσα με το γιατρό σας.

Η οξεία υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία (χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα). Η μακροχρόνια υπερδοσολογία ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα διόγκωση ορισμένων τμημάτων του σώματος (π.χ. χέρια, πόδια, μέρη του προσώπου) ή υπερβολική ανάπτυξη ολόκληρου του σώματος.

Η θεραπεία της οξείας υπερδοσολογίας του INCRELEX πρέπει να κατευθύνεται προς την αντιστροφή της υπογλυκαιμίας. Πρέπει να καταναλώνονται υγρά ή τροφή που περιέχουν ζάχαρη. Εάν ο ασθενής δεν είναι ξύπνιος ή αρκετά σε εγρήγορση για να πει υγρά που περιέχουν ζάχαρη, ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια ένεση γλυκαγόνης στο μυ για την αναστροφή των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας παρέχει οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης της ένεσης της γλυκαγόνης.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το INCRELEX**

Μη χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Αν μια δόση παραληφθεί, η επόμενη δόση δεν πρέπει να αυξάνεται προκειμένου να την αναπληρώσει. Η επόμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται ως συνήθως, με ένα γεύμα ή σνακ.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το INCRELEX**

Μια διακοπή ή πρόωρος τερματισμός της θεραπείας με INCRELEX ενδέχεται να επηρεάσει την επιτυχία της θεραπείας ανάπτυξης. Παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν σταματήσετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του INCRELEX είναι: χαμηλή τιμή σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία), έμετος, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, κεφαλαλγία και λοιμώξεις του μέσου ωτός. Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί με INCRELEX. Εάν αναπτύξετε κάποια από αυτές τις αντιδράσεις, παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις συμβουλές που δίνονται για κάθε περίπτωση στις παρακάτω ενότητες.

##### **Μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία)

Γενικευμένη κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη, οίδημα του προσώπου και / ή του λαιμού έχουν αναφερθεί μετά από χρήση του INCRELEX. Σταματήστε αμέσως το INCRELEX και ζητήστε επείγουσα ιατρική συμβουλή εάν αναπτύξετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Έχουν επίσης αναφερθεί τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (κνησμός, κνίδωση).

Τριχόπτωση (αλωπεκία)

Τριχόπτωση έχει επίσης αναφερθεί μετά από τη χρήση του INCRELEX.

##### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)

Το INCRELEX μπορεί να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα είναι: ζάλη, κόπωση, νευρικότητα, πείνα, ευερεθιστότητα, δυσκολία στη συγκέντρωση, εφίδρωση, ναυτία και ταχείς ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί.

Σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει απώλεια των αισθήσεων, σπασμούς/ κρίσεις ή θάνατο. Σταματήστε αμέσως το INCRELEX και ζητήστε επείγουσα ιατρική συμβουλή εάν αναπτύξετε σπασμούς/ κρίσεις ή χάσετε τις αισθήσεις σας.

Εάν παίρνετε INCRELEX, θα πρέπει να αποφεύγετε τη συμμετοχή σε δραστηριότητες υψηλού κινδύνου (όπως έντονη σωματική δραστηριότητα) εντός 2 έως 3 ωρών μετά την ένεση του INCRELEX, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με INCRELEX, ο γιατρός ή ο νοσηλευτής θα σας εξηγήσει πώς θα αντιμετωπίσετε την υπογλυκαιμία. Πρέπει να έχετε πάντα διαθέσιμη μια πηγή σακχάρου, όπως χυμό πορτοκαλιού, ζελέ γλυκόζης, γλυκά ή γάλα για την περίπτωση που παρουσιαστούν συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Για σοβαρή υπογλυκαιμία, αν δεν ανταποκρίνεστε και δεν μπορείτε να πιείτε υγρά που περιέχουν ζάχαρη, θα πρέπει να χορηγήσετε μια ένεση γλυκαγόνης. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής θα σας υποδείξει πώς να κάνετε την ένεση. Η γλυκαγόνη όταν ενίεται αυξάνει το σάκχαρο του αίματος. Είναι σημαντικό να έχετε μια καλά ισορροπημένη διατροφή που περιλαμβάνει πρωτεΐνη και λίπος, όπως κρέας και τυρί, επιπρόσθετα στα τρόφιμα που περιέχουν ζάχαρη.

Υπερτροφία (ο ιστός στο σημείο της ένεσης αυξάνει σε μέγεθος) και μωλωπισμός στο σημείο της ένεσης

Αυτά μπορούν να αποφευχθούν με την αλλαγή του σημείου της ένεσης σε κάθε ένεση (εναλλαγή σημείου ένεσης).

#### Πεπτικό σύστημα

Έχουν παρουσιαστεί έμετος και πόνος στην άνω κοιλία με τη θεραπεία με το INCRELEX.

#### Λοιμώξεις

Λοιμώξεις του μέσου ωτός έχουν παρατηρηθεί σε παιδιά με τη θεραπεία με το INCRELEX.

#### Μυοσκελετικό σύστημα

**Πόνος στις αρθρώσεις και τα άκρα έχουν παρουσιαστεί με τη θεραπεία με το INCRELEX**

#### Νευρικό σύστημα

**Κεφαλαλγία έχει παρουσιαστεί με τη θεραπεία με το INCRELEX.**

#### Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

Σ πασμοί / κρίσεις έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

Ζάλη και τρέμουλο έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX. Υπεργλυκαιμία έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

#### Καρδιακές ανωμαλίες

Γρήγορος καρδιακός ρυθμός και μη φυσιολογικοί καρδιακοί ήχοι έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

#### Διόγκωση αμυγδαλών/ αδενοειδών εκβλαστήσεων

Το INCRELEX μπορεί να διογκώσει τις αμυγδαλές/ αδενοειδείς εκβλαστήσεις. Ορισμένα σημεία διογκωμένων αμυγδαλών/ αδενοειδών εκβλαστήσεων περιλαμβάνουν: ροχαλιτό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, υπνική άπνοια (μία κατάσταση όπου σταματάει η αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου), ή υγρό στο μέσο ούς, όπως και λοιμώξεις του ωτός. Η υπνική άπνοια μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Καλέστε τον γιατρό εάν σας ενοχλούν τέτοια συμπτώματα. Ο γιατρός πρέπει να εξετάζει τακτικά τις αμυγδαλές/ αδενοειδείς εκβλαστήσεις.

#### Διόγκωση του θύμου αδένου

Διόγκωση του θύμου αδένου (ένα εξειδικευμένο όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος) έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

#### Παπιλλοίδημα

Μία διόγκωση στο πίσω μέρος του οφθαλμού (οφείλεται σε αυξημένη πίεση μέσα στον εγκέφαλο) μπορεί να παρατηρηθεί από γιατρό ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με INCRELEX.

#### Υποακουσία (απώλεια ακοής)

Υποακουσία (απώλεια ακοής), πόνος στο αυτί και υγρό στο μέσο ούς έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX. Μιλήστε στο γιατρό σας εάν εμφανίσετε προβλήματα ακοής.

#### Επιδείνωση σκολίωσης (προκαλείται από ταχεία ανάπτυξη)

Αν έχετε σκολίωση, θα πρέπει να ελέγχετε συχνά για την αύξηση στην καμπύλη της σπονδυλικής στήλης. Πόνος στους μύες έχει επίσης παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

#### Αναπαραγωγικό σύστημα

Διόγκωση των μαστών έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

#### Πεπτικό σύστημα

Κοιλιακός πόνος έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

Διαταραχές του δέρματος και του τριχωτού

Πάχυνση του δέρματος, σπίλοι, και ανώμαλη υφή του τριχώματος έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Οι αντιδράσεις όπως πόνος, ερεθισμός, αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερυθρότητα και σκλήρυνση έχουν αναφερθεί με θεραπεία με INCRELEX. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μπορούν να αποφευχθούν με την αλλαγή της θέσης ένεσης σε κάθε ένεση (εναλλαγή σημείου ένεσης).

### **Μη συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

#### **Αυξημένη πίεση στον εγκέφαλο (ενδοκρανιακή υπέρταση)**

Το INCRELEX μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει μία παροδική αύξηση της πίεσης μέσα στον εγκέφαλο. Τα συμπτώματα της ενδοκρανιακής υπέρτασης μπορεί να περιλαμβάνουν οπτικές αλλαγές, κεφαλαλγία, ναυτία και/ή έμετο. Ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει για να εξακριβώσει εάν υπάρχει ενδοκρανιακή υπέρταση. Εάν υπάρχει, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει ή να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με το INCRELEX. Το INCRELEX μπορεί να χορηγηθεί ξανά μετά τη λήξη του επεισοδίου.

Καρδιακές ανωμαλίες

Σε μερικούς ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με το INCRELEX, η υπερηχογραφική εξέταση της καρδιάς (ηχοκαρδιογράφημα) έδειξε αυξημένο μέγεθος του καρδιακού μυός και ανωμαλίες στη λειτουργία της καρδιακής βαλβίδας. Ο γιατρός σας μπορεί να διεξάγει ένα ηχοκαρδιογράφημα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με το INCRELEX.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αντιδράσεις που περιλαμβάνουν εξάνθημα, οίδημα και λιπώδεις μάζες έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με INCRELEX. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης μπορεί να αποφευχθούν με την αλλαγή της θέσης της ένεσης σε κάθε ένεση (εναλλαγή του σημείου της ένεσης).

Αύξηση βάρους

Αύξηση βάρους έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με INCRELEX.

Άλλες μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με INCRELEX περιλαμβάνουν κατάθλιψη, νευρικότητα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Λ. Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: +30 2132040000, Ιστότοπος: [www.eof.gr](http://www.eof.gr)).

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το INCRELEX**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την πρώτη χρήση, το φιαλίδιο μπορεί να φυλάσσεται για έως 30 ημέρες στους 2 έως 8 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το INCRELEX**

- Η δραστική ουσία είναι η μεκασερμίνη. Ένα ml περιέχει 10 mg μεκασερμίνης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg μεκασερμίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: βενζυλική αλκοόλη, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 20, παγόμορφο οξικό οξύ, οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του INCRELEX και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το INCRELEX είναι ένα διαυγές και άχρωμο ενέσιμο διάλυμα (ένεση) που παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο, το οποίο κλείνει με πώμα και σφράγιση. Το φιαλίδιο περιέχει 4 ml υγρού.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

### **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγός:

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ette Virton  
28100 Dreux  
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV  
Guldensporenpark 87  
B-9820 Merelbeke  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 9 243 9600

### **Italia**

Ipsen SpA  
Via del Bosco Rinnovato n. 6  
Milanofiori Nord Palazzo U7  
20090 Assago (Mi)  
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

### **România, България**

Ipsen Pharma  
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59, clădirea HQ  
Sector 1, 010623, București,  
România  
Tel: + 40 (021) 231 27 20

### **Latvija**

Ipsen Pharma  
Kalnciema iela 33-5 Riga LV 1046  
Tel: +371 67622233

### **Česká republika**

Ipsen Pharma, o.s.  
Olbrachtova 2006/9  
140 00 Praha 4

### **Lietuva, Hrvatska**

Ipsen Pharma Lietuvos filialas  
9-ojo Forto 47,  
LT-48100 Kaunas  
Tel. + 370 37 337854



Tel: + 420 242 481 821

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE - 164 51 Kista  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf /Puh/Tel/Simi: +46 8 451 60 00

**Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH  
Willy-Brandt-Str. 3  
D-76275 Ettlingen  
Tel: + 49 7243 184-80

**Eesti**

ESTOBIIN OÜ  
Udeselja 4-4  
EE-11913 Tallinn  
Tel: +372 51 55 810

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen EΠE  
Αγ. Δημητρίου 63  
Άλιμος  
GR-17456 Αθήνα  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

**España**

Ipsen Pharma S.A.  
Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43  
08908 L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona  
Tel: + 34 - 936 - 858 100

**France**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
F-92100 Boulogne-Billancourt  
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 415  
Tel: + 353 - 1 - 809 8200

**Magyarország**

Ipsen Pharma SAS Magyarországi  
Kereskedelmi Képviselet  
Árbóc utca 6.  
H-1133 Budapest  
Tel: +36 1 555 5930

**Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.  
Taurusavenue 33 B  
NL-2132 LS Hoofddorp  
Tel: + 31 23 55 41 600

**Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Al. Jana Pawła II 29  
PL-00-867 Warszawa  
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

**Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º, Miraflores  
P-1495 - 190 Algés  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o  
Brodišče 32  
SI-1236 Trzin  
Tel: + 386 1 236 47 00

**United Kingdom**

Ipsen Ltd.  
190 Bath Road  
Slough, Berkshire  
SL1 3XE  
Tel: + 44 - (0)1753 - 62 77 00

**Slovenská republika**

Liek s.r.o.  
Hviezdoslavova 19  
SK-90301 Senec  
Tel: + 421 245 646 322

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιπτώσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο για το φαρμακευτικό προϊόν και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

#### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.emea.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Αυτό το φύλλο οδηγιών είναι διαθέσιμο σε όλες τις γλώσσες ΕΕ/ΕΟΧ στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

<-----

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Το INCRELEX πρέπει να χορηγείται με χρήση στείρων αναλώσιμων συριγγών και βελονών ένεσης οι οποίες μπορεί να παρέχονται από τον γιατρό / φαρμακοποιό / νοσηλεύτη. Οι σύριγγες πρέπει να είναι αρκετά μικρού όγκου, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αναρρόφηση της συνταγογραφούμενης δόσης από το φιαλίδιο με εύλογη ακρίβεια.

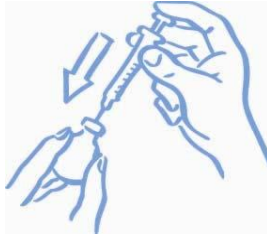
### Προετοιμασία της δόσης:

1. Πλύνετε τα χέρια σας πριν ετοιμάσετε το INCRELEX για την ένεσή σας.
2. Χρησιμοποιείτε νέα αναλώσιμη βελόνα και σύριγγα κάθε φορά που χορηγείτε μια δόση. Χρησιμοποιείτε σύριγγες και βελόνες μόνο μία φορά. Απορρίψτε τις μετά κατάλληλα σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων (όπως ένα δοχείο βιολογικά επικίνδυνων υλικών), ένα σκληρό πλαστικό περιέκτη (όπως μια φιάλη απορρυπαντικού), ή μεταλλικό δοχείο (όπως ένα κενό δοχείο καφέ). Μην κάνετε **ποτέ** κοινή χρήση βελονών και συριγγών με άλλους.
3. Ελέγξτε το υγρό για να βεβαιωθείτε ότι είναι διανέες και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης (η οποία αναγράφεται στην ετικέτα μετά το EXP και αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα) ή εάν είναι θολό ή εάν παρατηρείτε κομμάτια. Εάν ένα φιαλίδιο καταψυχθεί, απορρίψτε το κατάλληλα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον.
4. Εάν χρησιμοποιείτε νέο φιαλίδιο, αφαιρέστε το προστατευτικό πώμα. Μην αφαιρείτε το ελαστικό πώμα.
5. Σκουπίστε το ελαστικό πώμα του φιαλιδίου με βαμβάκι με αλκοόλη για την πρόληψη τυχόν μόλυνσης του φιαλιδίου από μικρόβια που ενδέχεται να εισαχθούν με επανειλημμένες εισαγωγές της βελόνας (Βλ. εικόνα 1).



Εικόνα 1: Σκουπίστε το πώμα με αλκοόλη

6. Πριν τοποθετήσετε τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο, τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο για να αναρροφήσετε αέρα μέσα στη σύριγγα σε όγκο ίσο με τη συνταγογραφημένη δόση. Τοποθετήστε τη βελόνα μέσω του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου και ωθήστε το έμβολο για την έγχυση αέρα στο φιαλίδιο (Βλ. εικόνα 2).



Εικόνα 2: Εγχύστε αέρα στο φιαλίδιο

7. Αφήστε τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο και γυρίστε και τα δύο ανάποδα. Κρατήστε τη σύριγγα και το φιαλίδιο σταθερά (Βλ. εικόνα 3).



Εικόνα 3: Ετοιμάστε για εξαγωγή

8. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας βρίσκεται μέσα στο υγρό (Βλ. εικόνα 4). Τραβήξτε το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα (Βλ. εικόνα 5).



Εικόνα 4:  
Η άκρη στο υγρό



Εικόνα 5: Εξάγετε  
τη σωστή δόση

9. Πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το φιαλίδιο, ελέγξτε τη σύριγγα για τυχόν φυσαλίδες αέρα. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, κρατήστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα με τη βελόνα κατευθείαν προς τα επάνω και κτυπήστε ελαφρά την πλευρά της σύριγγας έως ότου οι φυσαλίδες επιπλεύσουν στο άνω μέρος. Εξωθήστε τις φυσαλίδες με το έμβολο και αναρροφήστε υγρό προς τα μέσα, έως ότου έχετε τη σωστή δόση (Βλ. εικόνα 6).



Εικόνα 6: Αφαιρέστε όλες τις φυσαλίδες  
αέρα και γεμίστε πάλι τη σύριγγα

10. Αφαιρέστε τη βελόνα από το φιαλίδιο και αντικαταστήστε το προστατευτικό κάλυμμα. Μην αφήσετε τη βελόνα να αγγίξει ο,τιδήποτε. Είστε τώρα έτοιμοι να κάνετε την ένεση (Βλ. εικόνα 7).



Σχήμα 7:  
Έτοιμοι για ένεση

### Ένεση της δόσης:

Κάνετε την ένεση του INCRELEX σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας. Μην κάνετε την ένεση εάν δεν είστε σε θέση να φάτε λίγο πριν ή μετά την ένεση.

1. Αποφασίστε για την περιοχή της ένεσης – άνω τμήμα του βραχίονα, μηρός, γλουτός ή κοιλία (βλ. παρακάτω). Η θέση της ένεσης πρέπει να αλλάζει για κάθε ένεση (περιτροπή της θέσης ένεσης).



Άνω τμήμα  
του βραχίονα



Μηρός



Γλουτός



Κοιλία

2. Χρησιμοποιήστε οινόπνευμα ή σαπούνι και νερό για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο όπου πρόκειται να κάνετε την ένεση. Η θέση της ένεσης πρέπει να είναι στεγνή πριν κάνετε την ένεση.

3. Συσφίξτε ελαφρά το δέρμα. Εισαγάγετε τη βελόνα με τον τρόπο που σας έδειξε ο γιατρός σας. Αφήστε το δέρμα (Βλ. εικόνα Α).



Εικόνα Α: Συσφίξτε ελαφρά το δέρμα και κάντε την ένεση σύμφωνα με τις οδηγίες

4. Ωθήστε αργά προς τα μέσα το έμβολο της σύριγγας έως το τέλος της διαδρομής του, διασφαλίζοντας ότι έχετε κάνει ένεση ολόκληρης της ποσότητας του υγρού. Τραβήξτε τη βελόνα κατευθείαν προς τα έξω και πιέστε απαλά στο σημείο όπου κάνατε την ένεση με γάζα ή βαμβακερό τούλιπο για λίγα δευτερόλεπτα. **Μην τρίβετε την περιοχή** (Βλ. εικόνα Β).



Εικόνα Β: Πιέστε (μην τρίβετε) με γάζα ή βαμβάκι

5. Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού για την απόρριψη της βελόνας και της σύριγγας. Μην επαναπωματίζετε τη σύριγγα. Η σύριγγα και η βελόνα που χρησιμοποιήθηκαν πρέπει να τοποθετούνται σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων (όπως ένας περιέκτης βιολογικά επικίνδυνων υλικών), σε ένα σκληρό πλαστικό περιέκτη (όπως μια φιάλη απορρυπαντικού) ή σε ένα μεταλλικό περιέκτη (όπως ένα κενό δοχείο καφέ). Οι περιέκτες αυτοί πρέπει να είναι σφραγισμένοι και να απορρίπτονται καταλλήλως με τον τρόπο που σας περιέγραψε ο γιατρός σας.