

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs satur 10 mg mekasermīna (mecasermin).

Katrs flakons satur 40 mg mekasermīna.

Mekasermīns ir cilvēka insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1), kas iegūts pēc rekombinantās DNS tehnoloģijas no *Escherichia coli* šūnām.

Palīgvielas:

Katrs mililitrs satur 9 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs un bezkrāsains ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ilgstošai ārstēšanai bērniem ar augšanas traucējumiem un pusaudžiem ar smagu primāru insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 deficītu (primārs IGFD).

Smaga primāra IGFD rādītāji ir šādi:

- auguma standarta novirzes vērtība $\leq -3,0$ un
- IGF-1 bazālais līmenis zem 2,5. vecuma un dzimuma procentīles, un
- Augšanas hormona(GH) pietiekams daudzums.
- Sekundāru IGFD, tādu kā nepietiekams uzturs, hipotireoīdisms vai ilgstoša ārstēšana ar farmakoloģiskām nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu devām, izslēgšana.

Smags primārs IGFD ietver pacientus ar GH receptora (GHR), post-GHR signālceļu mutācijām un IGF-1 gēna deficītu; viņiem nav GH deficīts un tāpēc nav gaidāma adekvāta atbilde eksogēnā GH terapijai. Tiek rekomendēts apstiprināt diagnozi, veicot IGF-1 ģenēzes testu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar INCRELEX jāveic ārstam ar pieredzi pacientu ar augšanas slimībām diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Deva katram pacientam jāpielāgo individuāli. Ieteiktā mekasermīna sākuma deva ir 0,04 mg/kg divas reizes dienā subkutāni. Ja, uzsākot ārstēšanu, vismaz vienas nedēļas laikā neparādās ievērojami blakusefekti, tad devu var pakāpeniski palielināt par 0,04 mg/kg līdz maksimālai devai 0,12 mg/kg divas reizes dienā. Devas, kas ir lielākas par 0,12 mg/kg divas reizes dienā netiek lietotas bērniem ar smagu primāru IGFD.

Rekomendētās devas nepanesības gadījumā, jānozīmē ārstēšana ar mazāku devu. Ārstēšanas rezultātu nosaka, pamatojoties uz auguma augšanas ātrumu. Zemākā deva, kas izraisīja augšanas palielināšanos indivīdiem, ir 0,04 mg/kg BID.

INCRELEX jāievada īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām. Ja, lietojot ieteiktās devas, rodas hipoglikēmija, neskatoties uz adekvātām ēšanas reizēm, deva jāsamazina. Ja pacients kāda iemesla dēļ nevar uzņemt barību, INCRELEX lietošana jāatceļ. Mekasermīna devu nekad nedrīkst palielināt, lai aizstātu vienu vai vairākas izlaistās devas.

Katru reizi, veicot injekciju, jāmaina injekcijas vieta.

INCRELEX jāievada, lietojot sterilas vienreizējas lietošanas šļirci un injekcijas adatas. Šļircēm jābūt ar pietiekoši mazu tilpumu, lai paredzēto devu no flakona var paņemt pietiekami precīzi.

INCRELEX neiesaka lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo trūkst datu par lietošanas drošību un efektivitāti (sk. apakšpunktu 5.1.).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Intravenoza ievadīšana.

Aktīva neoplāzija vai aizdomas par neoplāziju. Rodoties neoplāzijai, terapija jāpārtrauc.

Benzilspirtu nedrīkst dot priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušiem bērniem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vairogdziedzera nepietiekamība un barošanās traucējumi jākorrigē, pirms tiek uzsākta INCRELEX terapija.

INCRELEX lietošana nevar aizstāt GH terapiju.

INCRELEX nedrīkst lietot augšanas veicināšanai pacientiem ar slēgtām epifīzēm.

INCRELEX jāievada īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām, jo tam piemīt insulīnam līdzīgs hipoglikēmisks efekts. Īpaša uzmanība jāpievērš maziem bērniem, bērniem ar hipoglikēmiju anamnēzē un bērniem ar neatbilstošu barības uzņemšanu. Pacientiem jāizvairās no iesaistīšanās augsta riska aktivitātēs 2-3 stundas pēc zāļu saņemšanas, īpaši INCRELEX terapijas sākumā, kamēr tiek noteikta INCRELEX labi panesamā deva. Ja pacients ar smagu hipoglikēmiju ir bezsamaņā vai, ja pacients nav spējīgs norīt patstāvīgi barību, tad ir nepieciešama glikagona injicēšana. Pacientiem ar smagu hipoglikēmiju anamnēzē ir jānodrošina glikagona ievadīšana. Sākotnēji ordinējot šīs zāles, ārstam jāiepazīstina vecāki ar hipoglikēmijas pazīmēm, simptomiem un ārstēšanu, tostarp glikagona injekcijām.

Diabēta pacientiem, lietojot INCRELEX, jāsamazina insulīna un/vai citu hipoglikēmisko līdzekļu devas.

Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas ar INCRELEX tiek rekomendēts veikt ehokardiogrāfiju. Ehokardiogrāfija tiek rekomendēta arī terapijas beigās. Pacientus, kuriem ir konstatēta patoloģiska atrade ehokardiogrāfijas laikā, kā arī pacientiem ar kardiovaskulāriem simptomiem, ir jānovēro regulāri, veicot ehokardiogrāfiju.

Ir ziņots par limfoīdo (piemēram, mandeļu) audu hipertrofiju un ar to saistītām komplikācijām, tādām kā krākšana, miega apnoja un hroniska iekšējās auss efūzija, lietojot INCRELEX. Pacienti periodiski ir jāizmeklē, lai, rodoties klīniskiem simptomiem, izslēgtu tādas potenciālas komplikācijas vai arī uzsāktu atbilstošu ārstēšanu.

Intrakraniāla hipertensija (IH) ar redzes nerva diska tūsku, redzes izmaiņas, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana ir novērotas pacientiem, kas ārstēti ar INCRELEX, kā ziņots arī GH terapeitiskas lietošanas gadījumā. Ar IH saistītās pazīmes un simptomi izzūd pēc lietošanas pārtraukšanas. Tiek rekomendēta oftalmoskopija, uzsākot INCRELEX terapiju, periodiski terapijas laikā un rodoties klīniskiem simptomiem.

Strauji augošiem pacientiem var novērot lielā gūžas kaula epifīzes novirzi un skoliozes progresēšanu. Šie stāvokļi un citi simptomi un pazīmes, kas visumā zināmi saistībā ar GH terapiju, ir jānovēro INCRELEX terapijas laikā. Jāizmeklē katrs pacients, kas sāk klibot vai sūdzas par sāpēm gūžā vai ceļī.

Tāpat kā tas ir citu eksogēnu proteīnu lietošanas gadījumā, var rasties lokālas un sistēmiskas alerģiskas reakcijas. Vecāki un pacienti jāinformē par tādu reakciju iespējamību un, ja rodas alerģiskas reakcijas, ārstēšanās jāpārtrauc un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Terapija jāapsver no jauna, ja pēc gada pacientiem vairs nerodas atbildes reakcijas.

Pacientiem, kuriem ir novērotas alerģiskas reakcijas, asinsspiediena paaugstināšanās vai nenovēro atbildes reakciju pēc IGF-1 injicēšanas, varētu būt antivielu veidošanās pret IGF-1. Šādos gadījumos ir jāseko instrukcijām antivielu noteikšanai.

INCRELEX kā konservantu satur 9 mg/ml benzilspirta.

Benzilspirts var radīt toksiskas un anafilaktiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Visām reproduktīvā vecuma pacientēm terapijas uzsākšana ar INCRELEX tiek rekomendēta pēc negatīva grūtniecības testa saņemšanas un izglītošanas par atbilstošu kontracepcijas metodi.

Nav adekvātu klīnisku datu par mekasermina lietošanu grūtniecēm.

Attiecībā uz grūtniecību eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem ir nepilnīgi (sk. apakšpunktu 5.3.). Nav datu par potenciālu risku cilvēkam.

INCRELEX nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja nav nepārprotama nepieciešamība.

INCRELEX lietošanas laikā nav ieteicama bērna barošana ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr hipoglikēmija var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu rezultātā veidotā lietošanas drošības apvienotā datu bāze satur informāciju par 76 pacientiem ar smagu primāru IGFD, kuri ārstēti vidēji 4,4 gadus, un atspoguļo 321 subjektu gadu.

Hipoglikēmija ir visbiežāk ziņotā blakusparādība. 36 pacientiem (47 %) bija viens vai vairāki hipoglikēmijas gadījumi, tostarp 4 cilvēkiem vienā vai vairākos gadījumos bija hipoglikēmiski krampji. 12 (33 %) no 36 pacientiem hipoglikēmija jau pirms ārstēšanas uzsākšanas bija atzīmēta slimības vēsturē. Hipoglikēmijas rašanās biežums bija lielāks pirmajos ārstēšanās mēnešos un gadījumi biežāk novēroti mazākiem bērniem. No simptomātiskās hipoglikēmijas parasti varēja izvairīties, ja maltīte vai uzkožamie tika lietoti vai nu īsi pirms, vai pēc INCRELEX ievadīšanas.

Audu hipertrofija injekcijas vietā radās 24 pacientiem (32 %). Parasti šī reakcija radās, ja atbilstoši netika mainīta injekciju vieta. Ja injekcijas tika pareizi izklidētas, tā izzuda.

Mandeļu hipertrofija konstatēta 12 (16 %) cilvēkiem, īpaši terapijas pirmajā otrajā gadā, turpmākajos gados mandeles palielinājās mazākā mērā.

Krākšana, kas parasti sākās pirmajā terapijas gadā, novērota 17 cilvēkiem (22 %).

Pavājināta dzirde novērota 15 cilvēkiem (20 %).

Intrakraniāla hipertensija radās 3 pacientiem (4 %). Diviem no tiem tā izzuda, nepārtraucot INCRELEX lietošanu. INCRELEX terapija tika pārtraukta trešajam pacientam, bet atsākta vēlāk, lietojot mazāku devu, bez negadījuma atkārtotāšanās. 14 pacientiem (18 %) novērotas galvassāpes, kas, domājams, bija saistītas ar pētāmām zālēm.

Kā tas ir ar visām proteīnus saturošām zālēm, dažiem pacientiem var veidoties antivielas pret INCRELEX. Anti-IGF-1 antivielas noteiktas 11 no 23 bērniem ar smagu primāru IGFD pirmajā terapijas gadā. Tomēr šo antivielu klīniskā nozīme (piem., alerģiskas reakcijas vai augšanas samazināšanās) nav konstatēta.

1. tabulā norādītas ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$) klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības, par kurām vismaz ir pamatotas aizdomas, ka tām ir cēloņsakarība ar INCRELEX lietošanu. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Klīniskos pētījumos novērotās zāļu blakusparādības

Orgānu sistēmas	Blakusparādības	
	Ļoti bieži	Bieži
Izmeklējumi		Sirds trokšņi, patoloģiski timpanometrijas rezultāti, patoloģiska ehokardiogramma, palielināts alanīn-aminotransferāzes līmenis*, palielināts aspartāt-aminotransferāzes līmenis*, palielināts svars.
Sirds funkcijas traucējumi		Kardiomegālija, ventrikulāra hipertrofija, atriāla hipertrofija*, tahikardija, paroksizmālā tahikardija*, mitrālā vārstuļa mazspēja*, trikuspidālā vārstuļa mazspēja*
Iedzimtās, pārmantotās un ģenētiskās slimības		Iedzimta žokļu malformācija, pigmentētas dzimumzīmes*
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Thymus hipertrofija	Limfadenopātija*
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Konvulsijas, febrilas konvulsijas*, labdabīga intrakraniāla hipertenzija, samaņas zudums*, miega apnojas sindroms, reibonis, tremors*, nemierīgu kāju sindroms*
Acu slimības		Redzes nerva diska tūska, samazināts redzes asums*, miopija*
Ausu un labirinta bojājumi	Hipoakūzija	Otooreja, ausu funkciju traucējumi*, vidusauss funkciju traucējumi*, bungādiņas bojājums*, sāpes ausīs, aizliktas ausis*, vidusauss izdalījumi
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Mandeļu hipertrofija, krākšana	Adenoīdu hipertrofija, deguna sietiņkaula hipertrofija*, dispnoja*, deguna gļotādas bojājums*, elpceļu obstrukcija*, anormāla respirācija*, aizlikts deguns, elpošana caur muti

Orgānu sistēmas	Blakusparādības	
	Ļoti bieži	Bieži
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi		Vemšana, rīstīšanās*, sāpes vēderā*, sāpes vēdera lejas daļā*, vēdera uzpūšanās*, disfāģija*
Nieru un urīnceļu traucējumi		Nefrolitiāze*, hidronefroze*, nieru kolikas*
Ādas un zemādas audu bojājumi		Ādas hipertrofija, akrohordons*, anormāla matiņu struktūra*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija, ekstremitāšu sāpes, mialģija, skolioze*, muguras deformācija*, mīksto audu bojājums*, muskuļu krampji*, sānu sāpes*, skeleta-muskuļu stīvums*
Metabolisma un barošanās traucējumi	Hipoglikēmija	Hipoglikēmiski krampji, hiperglikēmija, hiperlipidēmija*, aptaukošanās*
Infekcijas un parazītozes		Febrila infekcija*, augšējā elpošanas trakta infekcija*, vidusauss iekaisums, serozs vidusauss iekaisums, hronisks serozs vidusauss iekaisums*, ārējās auss iekaisums*, faringīts*, tonsillīts, auss infekcija, mutes kandidoze*
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas		Adenotonsilektomija*, adenoīdektomija, dzirdes caurules ievietošana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Audu hipertrofija injekcijas vietā	Ģlotādas hiperplāzija, hipertrofija, sāpes injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā, injekcijas vietas fibroze*, reakcijas injekcijas vietā*, injekcijas vietas pietūkums*, sacietējums injekcijas vietā*, pigmentācijas izmaiņas injekcijas vietā*, ģlotādas tūska*, astēnija*, letarģija*, nepatīkama sajūta krūtīs*

Orgānu sistēmas	Blakusparādības	
	Ļoti bieži	Bieži
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības		Ginekomastija, olnīcu cista*
Psihiskie traucējumi		Depresija*, murgi, nervozitāte, patoloģiska uzvedība*, dezorientācija*

* = radies tikai 1 cilvēkam (1 %)

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Akūta pārdozēšana varētu izraisīt hipoglikēmiju. Ilgstoša pārdozēšana var radīt akromegālijas vai gigantisma pazīmes un simptomus.

Akūtas mekasermina pārdozēšanas ārstēšana jāvirza uz hipoglikēmisko efektu atvieglošanu. Jāieņem iekšķīgi glikoze vai ēdiens. Ja pārdozēšanas rezultātā zūd samaņa, intravenozi jāievada glikozes šķīdums vai parenterāli jālieto glikagons, lai likvidētu hipoglikēmiskos efektus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Somatotropi un agonisti ATKĶ kods: H01AC03

Šīs zāles ir reģistrētas "ārkārtas apstākļos".

Tas nozīmē, ka reti sastopamas slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanu.

Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs visu pieejamo jaunāko literatūru par zālēm katru gadu un papildinās šo ZA, ja nepieciešams.

Mekasermīns ir cilvēka insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1, iegūts ar rekombinanto DNS tehnoloģiju (rhIGF-1). IGF-1 sastāv no 70 aminoskābēm, kas izvietotas vienā ķēdē ar trim intramolekulāriem disulfīdu tiltiem, un tā molekulmasa ir 7649 daltoni. Produkta aminoskābju secība ir identiska cilvēka endogēnā IGF-1 aminoskābju secībai. RhIGF-1 proteīns tiek sintezēts baktērijās (*E. coli*) un to modificē, pievienojot gēnu, lai iegūtu cilvēka IGF-1.

Insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1) ir galvenais auguma augšanas hormonālais mediators. Normālos apstākļos augšanas hormons (GH) saistās ar tā receptoriem aknās un citos audos, un veicina IGF-1 sintēzi/sekrēciju. Mērķa audos 1. tipa IGF-1 receptors, kas ir homologs insulīna receptoram, tiek aktivēts ar IGF-1, kas izraisa intracelulāro signalizāciju, kas veicina daudzējādus procesus, izraisot auguma augšanu. IGF-1 metabolisko darbību daļēji nosaka glikozes, taukskābju un aminoskābju izmantošanas veicināšana, tā palīdzot audu augšanai.

Ir pierādīta šāda cilvēka endogēnā IGF-1 darbība:

Audu augšana

- Skeleta veidošanās tiek pabeigta epifizeālās plāksnītēs, beidzoties kaula augšanai. Epifizeālās plāksnītes šūnu augšanu un metabolismu tieši veicina GH un IGF-1.
- Orgānu augšana: žurku ar IGF-1 deficītu ārstēšana ar rhIGF-1 izraisīja visa ķermeņa un orgānu augšanu.
- Šūnu augšana: IGF-1 receptori atrodas dažādās šūnās un audos. IGF-1 piemīt mitogēniska aktivitāte, kas izraisa ķermeņa šūnu skaita palielināšanos.

Ogļhidrātu metabolisms

IGF-1 nomāc aknu glikozes produkciju, stimulē perifēriskās glikozes patēriņu un var samazināt glikozes līmeni asinīs, izraisot hipoglikēmiju.

IGF-1 inhibē insulīna sekrēciju.

Kaulu/minerālu metabolisms

Cirkulējošam IGF-1 ir svarīga nozīme kaulu masas radīšanā un uzturēšanā. IGF-1 palielina kaulu blīvumu.

Klīniskā efektivitāte

INCRELEX lietots piecos klīniskos pētījumos (4 atklātie un 1 dubultaklais, placebo-kontrolētais pētījums). Mekasermīna devas, ievadot subkutāni, parasti bija 60 līdz 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ divas reizes dienā (BID), ievadot 76 pediatrijas pacientiem ar smagu primāru IGFD. Pacientus iekļāva pētījumā ļoti maza auguma, lēnas augšanas rādītāju, zemas IGF-1 seruma koncentrācijas dēļ, bet ar normālu GH sekrēciju. Pamatrādītāji pacientiem, kas tika noteikti apvienoto pētījumu primārās un sekundārās efektivitātes analīzēs, bija (vidējais aritmētiskais lielums \pm standartnovirze SD): hronoloģiskais vecums (gadi): $6,8 \pm 3,8$; garums (cm): $85,0 \pm 15,3$; auguma standartnovirzes izkliede (SDS): $-6,7 \pm 1,8$; augšanas ātrums (cm/gadā): $2,8 \pm 1,8$; augšanas ātruma SDS: $-3,3 \pm 1,7$; IGF-1 (ng/ml): $21,9 \pm 24,8$; IGF-1 SDS: $-4,4 \pm 2,0$; un kaulu vecums (gadi): $3,9 \pm 2,8$. Sešdesmit divi cilvēki tika ārstēti vismaz vienu gadu. No tiem 53 (85 %) cilvēkiem bija Larona sindromam līdzīgs fenotips; 7 (11 %) - trūka GH gēns un 1 (2 %) neutralizētas GH antivielas. No visiem cilvēkiem trīsdesmit astoņi (61%) bija vīriešiem; 49 (79 %) cilvēki bija baltās rases izcelsmes. Piecdesmit seši (90 %) no cilvēkiem bija prepubertātes vecumā.

Ikgadējie augšanas ātruma rezultāti, augšanas ātruma SDS un auguma SDS parādīti 2. tabulā. Pirmsterapijas augšanas ātruma dati bija pieejami 59 cilvēkiem. Augšanas ātrums norādītajā ārstēšanas gadā tika salīdzināts, izmantojot pāru t-testus, ar pirmsterapijas augšanas ātrumu tiem pašiem cilvēkiem, kas tika nokomplektēti terapijas gadam.

2. tabula: Ikgadējie augšanas rezultāti vairāku gadu laikā, ārstējoties ar INCRELEX

	Pre-Tx	1. gads	2. gads	3. gads	4. gads	5. gads	6. gads	7. gads	8. gads
Augšanas ātrums (cm/gadā)									
N	59	59	54	48	39	21	20	16	14
Vidējais aritmētiskais lielums (SD)	2,8 (1,8)	8,0 (2,2)	5,8 (1,4)	5,5 (1,9)	4,7 (1,4)	4,7 (1,6)	4,8 (1,5)	4,6 (1,5)	4,5 (1,2)
Izmaiņu, kopš terapijas sākšanas, vidējais aritmētiskais lielums (SD)		+5,2 (2,6)	+3,0 (2,3)	+2,6 (2,3)	+1,6 (2,1)	+1,5 (1,8)	+1,5 (1,7)	+1,0 (2,1)	+0,9 (2,4)
P- vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0015	0,0009	0,0897	0,2135
Augšanas ātrums SDS									
N	59	59	53	47	38	19	18	15	12
Vidējais aritmētiskais lielums (SD)	-3,3 (1,7)	1,9 (2,9)	-0,2 (1,6)	-0,3 (2,0)	-0,7 (1,9)	-0,6 (2,1)	-0,4 (1,4)	-0,4 (1,9)	-0,3 (1,8)
Vidējais aritmētiskais lielums (SD) izmaiņām, kopš terapijas sākšanas		+5,1 (3,1)	+3,2 (2,2)	+3,1 (2,4)	+2,5 (2,1)	+2,5 (2,2)	+2,7 (1,7)	+2,5 (2,1)	+2,8 (2,7)
P- vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0041
Augums SDS									
N	62	62	57	51	41	22	20	16	14
Vidējais aritmētiskais lielums (SD)	-6,7 (1,8)	-5,9 (1,7)	-5,6 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,5 (1,8)	-5,4 (1,8)	-5,2 (2,0)	-5,2 (1,9)
Vidējais aritmētiskais lielums (SD) izmaiņām, kopš terapijas sākšanas		+0,8 (0,5)	+1,1 (0,8)	+1,4 (1,0)	+1,4 (1,1)	+1,4 (1,3)	+1,4 (1,2)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,1)
P- vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = pirms terapijas; SD= standartnovirze; SDS = standartnovirzes izkliede
 [1] P – vērtība, salīdzinot ar pre-Tx lielumiem, izskaitļota, lietojot pāru t- testu.

Četrdesmit septiņi cilvēki tika iekļauti datu analīzē par INCRELEX efektu uz kaulu vecuma attīstību. Hronoloģiskā vecuma izmaiņu vidējais aritmētiskais lielums ± SD bija 5,1 ± 3,0 gadi un vidējais aritmētiskais lielums ± SD izmaiņām kaulu vecumā bija 5,8 ± 2,9 gadi.

Efektivitāte ir devas atkarīga. Cilvēkiem, kas saņēma devas starp 100 un 120 µg/kg divas reizes dienā, vidējais augšanas ātrums pirmajā gadā bija apmēram 8,7 cm/gadā.

5.2 Farmakodinamiskās īpašības

VISPĀRĒJAIS RAKSTUROJUMS

Absorbcija

Pacientiem ar smagu primāru IGFD mekasermīna absolūtā biopieejamība, ievadot subkutāni, nav noteikta. Zināms, ka veseliem cilvēkiem mekasermīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas ir 100 %.

Izkliede

Asinīs IGF-1 saistās ar sešiem IGF saistošiem proteīniem (IGFBPs), kur ~80 % saistās kā komplekss ar IGFBP-3 un skābes labilu subvienību. IGFBP-3 ir samazināts cilvēkiem ar smagu primāru IGFD, kas palielina IGF-1 klīrensu šiem cilvēkiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Kopējais IGF-1 izplatības tilpums (vidējais aritmētiskais lielums \pm SD) pēc INCRELEX subkutānas ievadīšanas 12 pacientiem ar smagu primāru IGFD bija 0,257 (\pm 0,073) l/kg, ievadot mekasermīna devu 0,045 mg/kg, un tas palielinājās, palielinoties mekasermīna devai. Pieejama ierobežota informācija par nesaistītā IGF-1 koncentrāciju pēc INCRELEX ievadīšanas.

Metabolisms

Konstatēts, ka IGF-1 metabolizējas gan aknās, gan nierēs.

Ekskrēcija

Kopējā IGF-1 vidējais terminālais $t_{1/2}$ pēc vienreizējas 0,12 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas trijiem pediatrijas pacientiem ar smagu primāru IGFD bija 5,8 stundas. Klīrenss ir apgriezti proporcionāls IGFBP-3 līmenim serumā un kopējā IGF-1 sistēmiskais klīrenss (CL/F) tika noteikts 0,04 l/stundā/kg 12 cilvēkiem ar IGFBP-3 līmeni 3 mg/l.

RAKSTUROJUMS SPECIĀLĀM POPULĀCIJĀM

Geriatrijas pacienti

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta cilvēkiem vecākiem par 65 gadiem.

Bērni

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta cilvēkiem vecākiem par 12 gadiem.

Dzimums

Bērniem vecākiem par 12 gadiem ar primāru IGFD un veseliem pieaugušajiem nav redzamu atšķirību INCRELEX farmakokinētikā starp vīriešiem un sievietēm.

Rase

Informācija nav pieejama.

Nieru mazspēja

Nav veikti pētījumi bērniem ar nieru mazspēju.

Aknu mazspēja

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu aknu funkcijas traucējumu ietekmi uz mekasermīna farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajiem līdzīgus ekspozīcijas lielumus, un ir klīniski svarīgas bija šādas:

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvā toksicitāte, izmantojot žurkas un trušus, tika pētīta pēc intravenozas, bet ne pēc subkutānas ievadīšanas (parastais ievadīšanas veids). Šie pētījumi neliecināja ne par tiešu, ne netiešu bīstamu iedarbību, kas ietekmētu fertilitāti un grūtniecību, tomēr atšķirīga ievadīšanas veida dēļ šie rezultāti nav viennozīmīgi. Mekasermīna placentārais transports nav pētīts.

Karcinoģenēze

Mekasermīnu ievadīja subkutāni Sprague Dawley līnijas žurkām devās 0, 0,25, 1, 4 un 10 mg/kg/dienā līdz pat 2 gadiem. Novēroja palielinātu virsnieru dziedzeru serdes hiperplāzijas un feohromocitomas rašanās biežumu žurku tēviņiem devā 1 mg/kg/dienā un vairāk (≥ 1 reizi klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD] un žurku mātītēm visu devu gadījumā ($\geq 0,3$ reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD).

Palielināts keratoakantomu rašanās ādā gadījumu skaits tika novērots žurku tēviņiem devā 4 un 10 mg/kg/dienā (≥ 4 reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Palielināts krūts dziedzeru karcinomu rašanās gadījumu skaits tika novērots gan žurku tēviņiem, gan mātītēm, kas saņēma devu 10 mg/kg/dienā (7 reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Karcinoģenēzes pētījumos tika novērota pastiprināta mirstība IGF-1 sekundāri inducētās hipoglikēmijas dēļ.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Benzilspirts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 20
Ledus etiķskābe
Nātrija acetāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citiem medicīniskiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc atvēršanas:

Noteikts, ka šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā redzes viedokļa, ja flakons ir vienreiz atvērts, produktu var uzglabāt maksimāli 30 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Uzglabājot citos apstākļos, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pa 4 ml šķīduma 5 ml flakonā (1 klases stikls), kas noslēgts ar lateksu nesaturošu aizbāzni (bromobutil/izoprēna polimērs) un vāciņš (ar laku pārklāta plastmasa).

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

INCRELEX ir sterils šķīdums vairākkārtīgai lietošanai, kas satur konservantus.

Šķīdumam jābūt dzidram tūlīt pēc tā izņemšanas no ledusskapja. Ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, to injicēt nedrīkst.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tercica Europe Limited,
Riverside One,
Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

EU/1/07/402/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 03/08/2007

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

PIELIKUMS II

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**
- C. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, KAS JĀIZPILDA REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(u) nosaukums un adrese

Cambrex Bio Science Baltimore, Inc.
5901 East Lombard Street
Baltimore, Maryland 21224
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

Fisher Clinical Services UK Limited
Langhurstwood Road
Horsham, West Sussex RH12 4 QD
Apvienotā Karaliste

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2.).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

RAĪ ir jānodrošina visus ārstus, kuri izrakstīs INCRELEX, ar “ārsta informācijas paketi”, kas satur sekojošo:

Produkta informāciju

Informāciju ārstam par INCRELEX (informācijas karte, dozēšanas vadlīnijas un devu kalkulatoru)
Informācijas paketi pacientam

Informācijai ārstam par INCRELEX ir jāietver sekojošais:

- Izglītēt vecākus par hipoglikēmijas pazīmēm, simptomiem un ārstēšanu, ietverot glikagona injicēšanu.
- Ka pacientiem ir jāveic ausu, deguna un rīkles periodiska apskate, un klīnisko simptomu parādīšanās gadījumā jāizslēdz iespējamo komplikāciju rašanās vai jāuzsāk atbilstoša terapija.
- Veikt rutīnas oftalmoskopisko izmeklēšanu pirms terapijas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā vai klīnisko simptomu parādīšanās laikā.
- INCRELEX ir kontrindicēts, ja ir neoplāzija vai aizdomas par neoplāziju, un neoplāzijas parādīšanās gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc.
- Noslīdējusi femorālā epifīze un skoliozes progresēšana var parādīties pacientiem, kuriem novēro ātru augšanu. Šie stāvokļi ir jākontrolē terapijas laikā ar INCRELEX.
- Informēt vecākus un pacientus par iespējamām alergiskām reakcijām un to parādīšanās gadījumā pārtraukt ārstēšanu un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.
- Informācija par imunoģenitātes paraugu paņemšanu.

Informācijai pacientam par INCRELEX ir jāsaturs sekojošais:

- Ka INCRELEX ir jāievada neilgi pirms vai pēc maltītes vai mazām uzkodām, jo tam piemīt insulīnam līdzīga hipoglikēmiska iedarbība.
- Hipoglikēmijas pazīmes un simptomi. Norādījumi par hipoglikēmijas ārstēšanu. Pacientiem un aprūpētājiem vienmēr ir jānodrošina bērns ar cukuru saturošiem produktiem. Norādījumi par glikagona ievadīšanu smagas hipoglikēmijas parādīšanās gadījumā.
- INCRELEX nedrīkst ievadīt, ja pacients nespēj pastāvīgi ēst jebkādu iemeslu dēļ. INCRELEX devu nedrīkst dubultot, ja tikušas izlaistas viena vai vairākas devas.
- Izvairīties no iesaistīšanās augsta riska aktivitātēs (tādās kā spēcīgās fiziskās aktivitātēs) 2 - 3 stundu laikā pēc devas ievadīšanas, jo īpaši, terapijas ar INCRELEX uzsākšanas laikā, līdz tiek noteikta labi panesama INCRELEX deva.
- Norādījumi par injekcijas vietas maiņu katrai injekcijai, lai novērstu lipohipertrofijas attīstīšanos.
- Norādījumi par ziņošanu par krākšanas parādīšanos vai pasliktināšanos, jo tas var liecināt par pastiprinātu mandeļu un/vai adenoīdu augšanu pēc terapijas uzsākšanas ar INCRELEX.
- Ziņot par smagu galvassāpju, neskaidras redzes un ar to saistītas sliktas dūšas un vemšanas parādīšanos savam ārstam.
- Ziņot par klibošanas parādīšanos vai sūdzībām par gūžas vai ceļa locītavas sāpēm savam ārstam, lai tās novērstu.

Papildus tiek iekļauti dozēšanas vadlīnijas un dozēšanas kalkulators lietošanai ārstiem un pacientiem, kā arī iekļauta informācija par individuālu devas eskalāciju, lai minimizētu medikamenta kļūdu un hipoglikēmijas risku.

• **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

RAĪ ir jānodrošina tas, ka farmakovigilances sistēma, kā tas aprakstīts Tirdzniecības pilnvaras piemērošanas versijas 1.8. apakšpunktā 1.8.1., ir pieejama un funkcionē pirms un kamēr produkts atrodas pārdošanā.

Riska vadības plāns

RAĪ uztic veikt pētījumus un papildus farmakovigilances darbības, kuras ir detalizēti aprakstītas Farmakovigilances Plānā, kā tas saskaņots versijā 2 no 1.9. Riska vadības Plānā (RVP), kas tiek aplūkots Tirdzniecības pilnvaras piemērošanas apakšpunktā 1.8.2. un jebkuros sekojošos RVP precizējumos, kas ir saskaņoti ar CHMP

Saskaņā ar CHMP Riska Vadības Sistēmas Vadlīnijām medicīniskiem produktiem lietošanai cilvēkiem, pēdējais precizētais RVP ir jāiesniedz tajā pašā laikā kad nākošais Periodiski Atjaunojamais Drošības Ziņojums (PADZ).

Pielikumā tiek sniegts pēdējais precizētais RVP

- Kad tiek saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt patreizējo Drošības Specifikāciju, Farmakovigilances Plānu vai riska minimizēšanas darbību.
- 60 dienu laikā ir sasniegts svarīgs (farmakovigilances vai riska minimizēšanas) pavērsiens.
- Pēc EMEA pieprasījuma.

C. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, KAS JĀIZPILDA REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizpilda šī pētījumu programma noteiktajā laikā, un tās rezultāti būs pamatā ikgadējai ieguvumu/riska profila novērtēšanai.

Klīniskie aspekti.

- Attīstīt un apstiprināt imunoģenitātes pārbaudi, lai pārbaudītu anti-IGF-I antivielas. Beigu ziņojums ir jāiesniedz līdz 31/12/2007.
- Veikt vienu ilglaicīgu drošības pētījumu, kurā ārstēšana ar mekasermīnu ir uzsākta agrīnā bērna vecuma fāzē un turpināta pieaugušo vecumā, lai izmeklētu:
 - Ilglaicīgu toksicitāti pacientiem, kuri iziet attīstības pārmaiņas
 - Iespējamu malignitātes parādīšanos, kā arī citus riskus

Pirmais starpposmu ziņojums ir jāiesniedz līdz 31/12/2008 un sekojoši starpposmu ziņojumi tiks iesniegti katru gadu, līdz pēdējais pacients ir izsekots 5 gadus.

PIELIKUMS III

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām.
Mecasermin

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens mililitrs satur 10 mg mekasermīna.
Katrs flakons satur 40 mg mekasermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas palīgvielas: benzilspirts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20, ledus etiķskābe, nātrija acetāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.
Viens 4 ml vairākkārtīgas lietošanas flakons.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DERĪGS LĪDZ
Pēc pirmās atvēršanas lietot 30 dienas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Tercica Europe Limited
Riverside One
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

EU/1/07/402/001

13. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INCRELEX

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

INCRELEX 10 mg/ml injekcijām
Mecasermin
SC

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀLU LIETOTĀJAM

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām Mecasermin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums/Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INCRELEX un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms INCRELEX lietošanas
3. Kā lietot INCRELEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INCRELEX
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR INCRELEX UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

- INCRELEX ir šķīdums, kas satur mākslīgi iegūtu insulīnam līdzīgo augšanas faktoru-1 (IGF-1), līdzīgu tam IGF-1, kas rodas Jūsu organismā.
- INCRELEX lieto, lai ārstētu bērnus vai pusaudžus ar atbilstoši viņu vecumam ļoti mazu augumu, jo viņu organisms pietiekami neizstrādā IGF-1. Šos traucējumus sauc par primāru IGF-1 trūkumu.

2. PIRMS INCRELEX LIETOŠANAS

Nelietojiet INCRELEX šādos gadījumos:

- ja Jums/Jūsu bērnam ir alerģija (pastiprināta jutība) pret mekaserminu vai kādu citu INCRELEX sastāvdaļu;
- ja Jums/Jūsu bērnam ir audzējs;
- ja injekcija jāveic tieši vēnā.
- Benzilspirtu nedrīkst ievadīt priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušiem bērniem.

Īpaša piesardzība, lietojot INCRELEX , nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums/Jūsu bērnam ir izliekta mugura (skolioze). Jākontrolē, vai tiem neprogresē skolioze;
- ja Jums/Jūsu bērnam ir palielinātas mandeles (mandeļu hipertrofija). Šādi pacienti periodiski jāizmeklē;
- ja Jums/Jūsu bērnam ir paaugstināta smadzeņu asinsspiediena (intrakraniālas hipertensijas) simptomi, tādi kā galvassāpes ar vemšanu, griezieties pēc padoma pie ārsta;
- ja Jums/Jūsu bērnam rodas mērena vai nopietna alerģiska reakcija, lietojot INCRELEX. Griezieties pie ārsta, cik ātri vien iespējams, ja Jums/Jūsu bērnam ir izsitumi vai nātrene. Griezieties nekavējoties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums/Jūsu bērnam rodas elpošanas traucējumi vai sākas šoks.
- ja Jums/Jūsu bērnam ir beigusies augšana (kaulu augšanas joslas ir slēgušās).

- INCRELEX lietošana nav pētīta bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, tādēļ, to lietošana šajā vecumā nav rekomendēta.

Citu zāļu lietošana

Noteikti pastāstiet ārstam, ja Jūs/Jūsu bērns saņem insulīnu vai citus pret diabēta medikamentus. Šiem medikamentiem var būt nepieciešama devu koreiģēšana.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs/Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā ir lietojis citas zāles, ieskaitot tās zāles, kuras var iegādāties bez receptes, augu izcelsmes zāles un vitamīnus — uztura bagātinātājus.

INCRELEX lietošana kopā ar uzturu

INCRELEX jāievada īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām, jo tas var izraisīt insulīnam līdzīgu hipoglikēmisku efektu, tā samazinot cukura līmeni asinīs.

Devas neievada, ja ir izlaista maltīte vai uzkodas. Devu nekad nedrīkst palielināt, lai aizstātu vienu vai vairākas izlaistās devas.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

INCRELEX terapija jāpārtrauc, ja iestājas grūtniecība.

INCRELEX nedrīkst lietot mātes, kas baro bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu INCRELEX ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr hipoglikēmija var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem jāizvairās no iesaistīšanās ar augstu risku saistītās aktivitātes (piem., automašīnas vadīšana) 2-3 stundas pēc devas saņemšanas, īpaši INCRELEX terapijas sākumā, līdz INCRELEX deva ir noteikta bez nozīmīgu, ar ārstēšanu saistītu nevēlamu efektu parādīšanās.

Svarīga informācija par kādu no INCRELEX sastāvdaļām

INCRELEX satur 9 mg vienā benzilspirta, kas ir konservants.

Benzilspirts var radīt toksiskas un alergiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

3. KĀ LIETOT INCRELEX

Vienmēr lietojiet INCRELEX tieši tā, kā ārsts Jums/Jūsu bērnam stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet Jūsu/ Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam. Parastā deva ir 0,04 līdz 0,12 mg/kg pacienta ķermeņa masas 2 reizes dienā. Sk. Lietošanas instrukciju šīs instrukcijas beigās.

Injicējiet INCRELEX tikai zem Jūsu/Jūsu bērna ādas īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām. Neievadiet sev/Jūsu bērnam INCRELEX devu, ja Jūs/ Jūsu bērns kāda iemesla dēļ nevar uzņemt barību. Neaizvietojiet izlaisto devu, dubultojot devu nākošajā reizē.

Injicējiet INCRELEX tikai zem Jūsu/Jūsu bērna ādas augšdelmā, augšstilbā (ciskā), vēdera apvidū vai sēžamvietā. Nekad to neinjicējiet vēnā vai muskulī. Mainiet katrai injekcijai injicēšanas vietu.

Lietot tikai ir dzidru un bezkrāsainu INCRELEX šķīdumu.

Ārstēšanās ar INCRELEX ir ilgstoša. Sīkāku informāciju jautājiet ārstam.

Ja esat injicējis vairāk INCRELEX nekā noteikts

Ja esat injicējis vairāk INCRELEX nekā noteikts, lūdzu, informējiet ārstu.

Akūta pārdozēšana var izraisīt hipoglikēmiju (zems cukurs līmenis asinīs). Ilgstoša pārdozēšana var izraisīt noteiktu ķermeņa daļu (piem., plaukstu, pēdu, kādas sejas daļas) palielināšanos vai pārmērīgu visa ķermeņa augšanu.

Akūtas INCRELEX pārdozēšanas ārstēšana jāvirza uz hipoglikēmijas novēršanu. Jāieņem cukuru saturoši dzērieni vai ēdiens. Ja pacients nav pie samaņas vai nav pietiekami brīdināts dzert cukuru saturošus dzērienus, lai palielinātu cukura līmeni asinīs, var būt nepieciešams muskulī injicēt glikagonu. Jūsu ārsts vai medmāsa Jūs apmācīs, kā injicēt glikagonu.

Ja esat aizmirsis ievadīt INCRELEX

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot INCRELEX

Pēkšņa pārtraukšana vai pāragra INCRELEX terapijas pārtraukšana var sabojāt sasniegtos augšanas terapijas rezultātus. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, INCRELEX var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Visbiežākās blakusparādības (parādās vairāk, kā vienam pacientam no 10), kuras parādījās klīniskajos pētījumos, ir minēts zemāk esošajā sarakstā.

Hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs):

INCRELEX, līdzīgi insulīnam, var pazemināt cukura līmeni asinīs. Zema cukura līmeņa asinīs pazīmes ir: reibonis, nogurums, nemiers, izsalkums, uzbudinājums, traucētas koncentrēšanās spējas, svīšana, slikta dūša un ātra vai neregulāra sirdsdarbība.

Smaga hipoglikēmija var izraisīt samaņas zudumu, krampjus vai nāvi. Ja Jūs/Jūsu bērns lieto INCRELEX, Jums/Jūsu bērnam jāizvairās no piedalīšanās augsta riska aktivitātēs (piem., enerģiskās fiziskās nodarbībās) 2 līdz 3 stundas pēc INCRELEX injekcijas, jo īpaši, uzsākot INCRELEX terapiju.

Pirms uzsāk ārstēšanos ar INCRELEX, ārsts vai medmāsa Jums paskaidros kā ārstēt hipoglikēmiju. Jums/Jūsu bērnam vienmēr jānēsā līdzī cukuru saturošs produkts, tāds kā apelsīnu sula, glikozes gēls, saldumi vai piens, kas būtu pieejami, rodoties hipoglikēmijas simptomiem. Smagas hipoglikēmijas gadījumā, ja Jūs/Jūsu bērns nevar reaģēt un iedzert cukuru saturošus dzērienus, Jums jāveic glikagona injekcija. Ārsts vai medmāsa Jums paskaidros, kā izdarīt injekciju. Glikagons paaugstinās cukura līmeni asinīs, kad tas tiks injicēts. Ir svarīgi, lai Jūs/Jūsu bērns saņemtu labi sabalansētu diētu, kas ietver proteīnus un taukus, tādus produktus kā gaļu un sieru papildus cukuru saturošam ēdienam.

Terapijas laikā ar INCRELEX tika novērota glikozes līmeņa paaugstināšanās.

Reakcijas injekcijas vietā:

INCRELEX injekcijas var izraisīt vietēju lipoatrofiju (tauku zudumu), lipohipertrofiju (palielinātu tauku daudzumu) vai sāpes, apsarkumu vai asinsizplūdumu injekcijas vietā. No reakcijām injekcijas vietā var izvairīties, katrai injekcijai mainot injekcijas vietu (injekcijas vietas rotācija). Tā ir ļoti bieži sastopama blakusparādība.

Palielinātas mandeles:

INCRELEX var palielināt Jūsu/Jūsu bērna mandeles. Palielinātu mandeļu pazīmes ir: krākšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana, miega apnoja (tas ir stāvoklis, kad uz īsu brīdi miega laikā apstājas elpošana) vai arī vidusauss izdalījumi, kā arī vidusauss infekcijas. Miega apnoja var izraisīt pārmērīgu miegainību dienas laikā. Jautājiet ārstam, ja šie simptomi Jums/Jūsu bērnam ir apgrūtināši. Tika novērotas arī mandeļu infekcijas. Jūsu ārstam regulāri jāpārbauda Jūsu/Jūsu bērna mandeles. Ārstēšanas laikā ar INCRELEX novēroja deguna gļotādas tūsku, palielinātu thymus un limfātiskos mezglus.

Hipoakūzija (dzirdes zudums)

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums/Jūsu bērnam rodas dzirdes problēmas. Tā ir ļoti bieži sastopama blakusparādība.

Biežākie blakusefekti (parādās mazāk kā 1 pacientam 10), kuri parādījās klīniskajā pētījumā, ir minēti zemāk.

Sirds patoloģijas:

Dažiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar INCRELEX, sirds ultrasonogrāfijas izmeklējums (ehokardiogramma) parādīja palielinātu sirds muskuli. Jūsu ārsts var veikt ehokardiogrāfiju pirms INCRELEX terapijas uzsākšanas, tās laikā un pēc.

Ārstēšanas laikā ar INCRELEX tika ziņots arī par paātrinātu pulsu un sirds vārstuļu patoloģijām.

Intrakraniāla hipertensija (paaugstināts smadzeņu asinsspiediens):

INCRELEX, līdzīgi augšanas hormonam, dažreiz var īslaicīgi paaugstināt spiedienu smadzenēs. Intrakraniālās hipertensijas simptomi var ietvert galvassāpes un sliktu dūšu ar vemšanu. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums/Jūsu bērnam ir galvassāpes ar vemšanu. Jūsu ārstam jākontrolē, vai nav radusies intrakraniālā hipertensija. Ja tā ir radusies, Jūsu ārsts var izlemt īslaicīgi samazināt INCRELEX devu vai arī pārtraukt terapiju. INCRELEX terapiju var atkal atsākt, kad traucējumi beigušies.

Tika ziņots arī par redzes traucējumiem.

Noslīdējusi lielā gūžas kaula epifīze:

Tā ir situācija, kad ir noslīdējusi kājas augšstilba galviņa. Nekavējoties jāsaņem ārstēšana, ja Jums/Jūsu bērnam sākas klibošana vai sāpes gūžā vai ceļī.

Skoliozes pasliktināšanās (izraisīta ātras augšanas dēļ):

Ja Jums/Jūsu bērnam ir skolioze, Jūs/Jūsu bērns bieži jāpārbauda, vai nav palielinājies muguras izliekums. Ārstēšanas laikā ar INCRELEX tika novērotas sāpes un stīvums muskuļos un locītavās, kā arī žokļa malformācijas.

Infekcijas:

Mutes, rīkles un augšējo elpceļu infekcijas tika novērotas bērniem, kuri tika ārstēti ar INCRELEX. Šādas infekcijas var noritēt kopā ar drudzi.

Nieru darbības traucējumi:

Tika ziņots par nierakmeņiem, kā arī ar tiem saistītām sāpēm un nieru tūsku.

Reproduktīvā sistēma:

Tika novērota krūts dziedzeru palielināšanās, kā arī olnīcu cistas.

Gremošanas sistēma:

INCRELEX terapijas laikā parādījās sāpes vēderā, rīšanas grūtības, rīstīšanās un vemšana. Tika ziņots par svara pieaugumu, holesterīna un aknu enzīmu līmeņa pieaugums asinīs.

Ādas un nagu izmaiņas:

INCRELEX terapijas laikā tika novērotas tādas parādības, kā ādas sabiezēšanās, dzimumzīmju parādīšanās un patoloģiska matu struktūra.

Citi ziņotie blakusefekti bija enerģijas trūkums, depresija, nervozitāte, dezorientācija, diskomforts krūtīs, galvas reibonis, drebuļi un nemierīgu kāju sindroms.

5. KĀ UZGLABĀT INCRELEX

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot INCRELEX pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc EXP (saīsinājums, ko lieto derīguma termiņam). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas flakonu var uzglabāt līdz pat 30 dienām 2° C – 8 °C temperatūrā.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko INCRELEX satur

- Aktīvā viela ir mekasermīns. Viens mililitrs satur 10 mg mekasermīna. Katrs flakons satur 40 mg mekasermīna.
- Citas sastāvdaļas ir: benzilspirts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20, ledus etiķskābe, nātrija acetāts, ūdens injekcijām.

INCRELEX ārējais izskats un iepakojums

INCRELEX ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām stikla flakonā, kas noslēgts ar aizbāzni un vāciņš. Flakons satur 4 ml šķīduma.

INCRELEX kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Tercica Europe Limited

Riverside One

Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2

Īrija

Ražotājs:
Fisher Clinical Services UK Limited
Langhurstwood Road
Horsham, West Sussex RH12 4QD
Apvienotā Karaliste

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV S.A.
Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 -243 9600

Italia
Ipsen SpA
Via A. Figino, 16
I-20156 Milano
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

България, România
Beaufour Ipsen International
Aleea Alexandru, nr.10, Ap.2-4, Sct.3
Bucuresti, 011823 - RO
Tel: + 40 21(0) 231 27 20

Latvija
Beaufour Ipsen International
Bauskas 58
Riga LV 1004
Tel: +371 7622233

Česká republika, Slovenská republika
Beaufour Ipsen International
Střední 57/7 - 162 00
CZ-Praha 6
Česká republika/Ceška
Tel: + 420 2 206 12 125

Lietuva
Beaufour Ipsen International Kauno filialas
Betygalos g. 2,
LT-47183 Kaunas
Tel. + 370 37 337854

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Ipsen Scandinavia A/S
Park Allé 292
DK-2605 Brøndby
Danmark/Tanska/Danmörk
Tlf: + 45 - 43 - 24 14 43

Magyarország
Europharm Trade Kft.
Hunyadvár utca 43/A
H-1165 Budapest
Tel.: + 36 - 1 - 402 42 04

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstr. 30
D-76275 Ettlingen
Deutschland
Tel: + 49 - 7243 184-80

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Hoofdweg Oz, 620
NL-2132 MJ Hoofddorp
Tel: + 31 23 55 41 600

Eesti
ESTOBIIN OÜ
Udeselja 4-4
Tallinn 11913
Tel: +372 600 2996

Polska
Ipsen Poland Sp z o.o.
ul. Chłodna 29
PL-00- 867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίου 63
Άλιμος
GR-17456 Αθήνα
Ελλάδα/Greece
Τηλ/Tel: + 30 - 210 - 984 3324

España

Ipsen Pharma S.A.
Ctra Laurea Miro 395
Sant Feliu de Llobregat
E-08980 Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France

Beaufour Ipsen Pharma S.A.S.
24 rue Erlanger
F-75781 Paris Cedex 16
Tél: + 33 - 1 - 44 96 13 13

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
7 Upper Leeson Street
IRL-Dublin 4
Tel: + 353 - 1 - 668 1377

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
Dolenjska cesta 242c
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 1 236 47 00

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Šīs zāles ir reģistrētas “ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka Jūsu reti sastopamās slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanu.

Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs visu pieejamo jaunāko informāciju par zālēm katru gadu un papildinās šo lietošanas instrukciju, ja nepieciešams.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.emea.europa.eu/>, kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

<-----

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

INCRELEX jāievada, lietojot sterilas vienreizējas lietošanas šļirces un injekcijas adatas. Šļircēm jābūt ar pietiekoši mazu tilpumu, lai paredzēto devu no flakona var paņemt pietiekami precīzi.

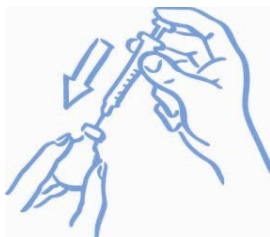
Devas sagatavošana:

1. Nomazgājiet rokas pirms INCRELEX sagatavošanas Jūsu/Jūsu bērna injekcijai.
2. Injicējot devu, lietojiet katru reizi jaunu, vienreizējai lietošanai paredzētu adatu un šļirci. Lietojiet šļirci un adatu tikai vienu reizi. **Nekad** nedodiet citiem adatu.
3. Pārbaudiet šķīdumu, lai pārlicinātos, ka tas ir dzidrs un bezkrāsains. Nelietojiet pēc derīguma termiņa beigām vai ja tas ir duļķains, vai redzamas daļiņas. Ja šķīdums flakonā ir sasalis, izmetiet to.
4. Ja lietojat jaunu flakonu, noņemiet aizsargvāciņu. Nenoņemiet gumijas aizbāzni.
5. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar spirtā samērcētu tamponu, lai novērstu flakona piesārņošanu ar mikroorganismiem, ko varētu izraisīt atkārtota adatas ievadīšana (sk. 1. attēlu).



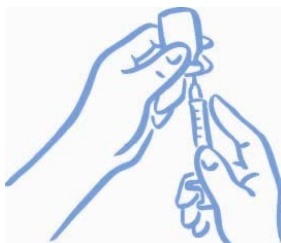
1. attēls: notīriet virsmu ar spirtu.

6. Pirms adatas ieduršanas flakonā, atvelciet virzuli, lai ievilktu gaisu šļircē, kas būtu ekvivalents vajadzīgai devai. Izduriet adatu cauri flakona gumijas aizbāžnim un nospiediet virzuli, lai ievadītu gaisu flakonā (sk. 2. attēlu).



2. attēls:
ievadiet flakonā

7. Atstājiet šļirci flakonā un apgrieziet abus otrādi. Turiet stingri šļirci un flakonu (sk.3. attēlu).



3 attēls: sagatavojieties
ekstrākcijai.

8. Pārlicinieties, ka adatas gals atrodas šķīdumā (sk. 4. attēlu). Atvelciet virzuli, lai ievilktu precīzu devu šļircē (sk. 5. attēlu).



4. attēls: ievadiet adatas galu šķīdumā.



5. attēls: ievelciet pareizu devu.

9. Pirms izvelkat adatu no flakona, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa pūslīšu. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, turiet flakonu un šļirci ar adatu taisni un piesitiet šļircei sānos, līdz pūslīši uzpeld augšpusē. Izspiediet pūslīšus ar virzuli un atkal ievelciet šķidrumu, līdz Jūs iegūstat pareizo devu (sk. 6. attēlu).



6. attēls: izspiediet gaisa pūslīšus un piepildiet šļirci.

10. Izvelciet adatu no flakona. Neļaujiet adatai kaut kam pieskarties. Tagad Jūs esat gatavi izdarīt injekciju (sk. 7. attēlu).



7. attēls: esiet gatavs izdarīt injekciju.

Devas injicēšana:

Injicējiet INCRELEX tā, kā to ir mācījis ārsts.

Neizdariet injekciju, ja Jūs /Jūsu bērns nevarat uzņemt barību īsi pirms vai pēc injekcijas.

1. Izvēlieties injekcijas vietu – augšdelms, augšstilbs, sēžamvieta vai vēdera apvidus (sk. zemāk). Injekcijas vieta jāmaina katrai injekcijai (mainiet injekcijas vietu).



Augšdelms

Augšstilbs

Sēžamvieta

Vēdera apvidus

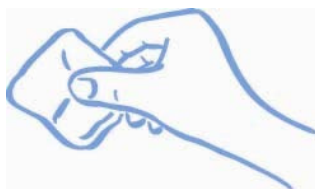
2. Lietojiet spirtu vai ziepes un ūdeni, lai notīrītu ādu tai vietā, kur gatavojaties injicēt pati sev/Jūsu bērnam. Injekcijas vietai pirms injekcijas veikšanas jābūt sausiai.

3. Viegli saspiediet ādu. Ievadiet adatu tādā veidā, kā ārsts Jums mācījis. Atlaidiet ādu (sk. A attēlu).



A zīmējums: viegli saspiediet ādu un injicējiet kā mācīts.

4. Lēnām pilnībā iespiediet virzuli šļircē, pārlicinoties, ka esat injicējis visu šķīdumu. Izvelciet taisni adatu un viegli uz dažām sekundēm piespiediet marles vai vates tamponu uz tās vietas, kur Jūs injicējāt sev/Jūsu bērnam. **Neberzējiet šo vietu** (sk. B attēlu).



B attēls: piespiediet (neberziet) marles vai vates tamponu.

5. Ievērojiet ārsta norādījumus adatas un šļirces iznīcināšanai. Neizjauciet šļirci. Lietotā adatu un šļirce jāievieto asu priekšmetu konteinerā (tādā kā bioloģiski bīstamu vielu konteinerā), cietās plastmasas konteinerā (tādā kā mazgāšanas līdzekļa pudelē) vai metāla konteinerā (tādā kā tukšā kafijas kannā). Šie konteineri jānoslēdz un atbilstoši jāiznīcina.