

**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 līdzīgs augšanas faktors-1 (IGF-1), kas iegūts pēc rekombinantās DNS tehnoloģijas no *Escherichia coli* šūnām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viens mililitrs satur 9 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs un bezkrāsains ūdens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ilgstošai ārstēšanai bērniem ar augšanas traucējumiem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem 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), pēc-GHR signālceļu mutācijām un IGF-1 gēna defektu; 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.

#### Devas

Deva katram pacientam jāpielāgo individuāli. Ieteiktā mekasermīna sākuma deva ir 0,04 mg/kg ķermeņa svara divas reizes dienā subkutāni. Ja 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.

Ja pacients nepanes ieteicamo devu, 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 divas reizes dienā.

#### Pediātriskā populācija

INCRELEX drošība un efektivitāte bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ INCRELEX nav ieteicams bērniem vecumā līdz 2 gadiem.

#### Lietošanas veids

INCRELEX jāievada subkutāni 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 ēdienu, INCRELEX lietošana jāatceļ. Mekasermīna devu nekad nedrīkst palielināt, lai aizstātu vienu vai vairākas izlaistās devas.

Katru reizi, veicot injekciju, jāmaina injekcijas vieta.

INCRELEX nedrīkst lietot intravenozi.

*Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Šķīdumam jābūt dzidram tūlīt pēc izņemšanas no ledusskapja. Ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, to nedrīkst injicēt (skatīt 6.6 apakšpunktā)

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

### **4.3 Kontraindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

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

Tā kā INCRELEX satur benzilspirtu, to 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 ēdiena 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 ēdienu, 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, varētu būt nepieciešams samazināt insulīna un/vai citu hipoglikēmisko zāļu 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 šādas 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 arī ziņots 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 noslīdēšanu un skoliozes progresēšanu. Šie stāvokļi un citi simptomi un pazīmes, kas visumā zināmi saistībā ar GH terapiju, ir jānovēro INCRELEX terapijas laikā. Jāizmeklē katrs patients, kas sāk klibot vai sūdzas par sāpēm gūžā vai ceļī.

Pēc reģistrācijas uzraudzības pieredzes laikā tika ziņots par paaugstinātu jutību, nātreni, niezi un eritēmu pacientiem, kas tiek ārstēti ar INCRELEX. Tās ir tikušas novērotas kā sistēmiskas un/vai lokālas injekcijas vietā. Ir ziņots par nelielu skaitu anafilakses gadījumu, kad bija nepieciešama hospitalizācija. Vecāki un pacienti jāinformē par tādu reakciju iespējamību un, ja rodas sistēmiskas 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.

### Palīgvielas

INCRELEX kā konservantu satur 9 mg/ml benzilspirta.

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

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, t.i., tās „praktiski nesatur” nātriju.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Varētu būt nepieciešams samazināt insulīna un/vai citu hipoglikēmisko zāļu devas (skatīt 4.4 apakšpunktā).

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Visām sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas uzsākšana ar INCRELEX ieteicama pēc negatīva grūtniecības testa saņemšanas. Ārstēšanas laikā visām sievietēm reproduktīvā vecumā tiek arī rekomendēts lietot atbilstošu kontracepciju.

#### Grūtniecība

Nav vai pieejami ierobežoti dati par mekasermīna lietošanu grūtniecēm.

Attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem ir nepilnīgi (skatīt apakšpunktu 5.3). Nav datu par potenciālu risku cilvēkam.

INCRELEX nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja nav nepārprotama nepieciešamība.

## Zīdīšana

INCRELEX lietošanas laikā nav ieteicama bērna barošana ar krūti.

## Fertilitāte

INCRELEX tika pārbaudīts teratoģenēzes pētījumā ar žurkām, kur neuzrādījās ietekme uz augli, lietojot to devā līdz 16 mg/kg (20 reizes lielāka kā ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD] uz ķermeņa virsmas laukumu) un teratoģenēzes pētījumā ar trušiem, kur neuzrādījās ietekme uz augli, lietojot to devā līdz 0,5 mg/kg (2 reizes lielāka kā ieteiktā MRHD uz ķermeņa virsmas laukumu). INCRELEX neietekmē žurku fertilitāti, lietojot intravenozi 0,25, 1 un 4 mg lielas dienas devas (līdz 4 reizes lielāka kā klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumu, ieteiktā MRHD).

INCRELEX iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu nav pētīta. Tādēļ nav pieejama pietiekama medicīniskā informācija, lai noteiktu, vai pastāv būtisks risks auglim. Nav veikti INCRELEX pētījumi ar krūti barojošām mātēm. INCRELEX nedrīkst lietot grūtniecēm vai ar krūti barojošām mātēm. Negatīvs grūtniecības tests un atbilstoša kontracepcija ir nepieciešama visām pirms menopauzes sievietēm, kuras saņem INCRELEX.

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Hipoglikēmija ir ļoti izplatīta blakusparādība. Hipoglikēmijas epizodes gadījumā INCRELEX var stipri ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

### Drošības profila kopsavilkums

Dati par blakusparādībām tika iegūti no galvenā klīniskā pētījuma ar 76 pacientiem, kuriem diagnosticēts smags primārs IGF1 un kuri ārstēti vidēji 4,4 gadus, un atspoguļo 321 pacientgadu. Dati tika vākti arī no pēcreģistrācijas laika.

Visbiežāk ziņotā blakusparādība no galvenā klīniskā pētījuma bija hipoglikēmija (47%), injekcijas vietas hipertrofija (32%), krākšana (22%), hipoakūzija (20%), galvassāpes (18%) un mandeļu hipertrofija (16%).

Intrakraniāla hipertensija radās 4% galvenā klīniskā pētījuma pacientu.

Klīnisko pētījumu laikā, saistībā ar citām indikācijām, apkopojot apmēram 300 pacientu, ziņojumi par lokālām un/vai sistēmiskām paaugstinātām jutības reakcijām tika saņemti 8% pacientu. Bija arī ziņojumi par sistēmisku paaugstinātu jutību no pēcreģistrācijas lietošanas, no kuriem daži norādīja uz anafilaksi. Tika saņemti arī pēcreģistrācijas ziņojumi par lokālo alerģisko reakciju.

Dažiem pacientiem var veidoties antivielas pret INCRELEX. Anti-IGF-1 antivielas noteiktas 11 no 23 bērniem ar smagu primāru IGF1 pirmajā terapijas gadā. Neviens augšanas samazināšanās gadījums, kā sekas antivielu attīstībai, netika konstatēts.

### Blakusparādību saraksts, sakārtots tabulā

1. tabulā norādītas ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ) un bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības. Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Citas blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Tā kā šīs reakcijas ir ziņotas brīvprātīgi no nenoteikta skaita populācijas, nav iespējams ticami novērtēt to biežumu.

**1. tabula: Blakusparādības**

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā</b>	<b>Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā</b>
Infekcijas un infestācijas	Bieži: Febrila infekcija*, augšējo elpošanas ceļu infekcija*, vidusauss iekaisums, serozs vidusauss iekaisums, hronisks serozs vidusauss iekaisums*, ārējās auss iekaisums*, faringīts*, tonsillīts, auss infekcija, mutes kandidoze*	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Aizkrūts dziedzeru hipertrofija Bieži: Limfadenopātija*	
Imūnās sistēmas traucējumi		Nav zināmi: sistēmiska paaugstināta jutība (anafilakse, ģeneralizēta nātrene, angioneirotiskā tūska, apgrūtināta elpošana)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: Hipoglikēmija Bieži: Hipoglikēmiski krampji, hiperglikēmija, hiperlipidēmija*, aptaukošanās*	
Psihiskie traucējumi	Bieži: Depresija*, murgi, nervozitāte, patoloģiska uzvedība*, dezorientācija*	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Galvassāpes Bieži: Konvulsijas, febrilas konvulsijas*, labdabīga intrakraniāla hipertenzija, samaņas zudums*, miega apnojas sindroms, reibonis, tremors*, nemierīgu kāju sindroms*	
Acu bojājumi	Bieži: Redzes nerva diska tūska, samazināts redzes asums*, miopija*	
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti bieži: Hipoakūzija Bieži: Otoreja, ausu funkciju traucējumi*, vidusauss funkciju traucējumi*, bungādiņas bojājums*, sāpes ausīs, aizliktas ausis*, vidusauss izdalījumi	

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: Kardiomegālija, ventrikulāra hipertrofija, atriāla hipertrofija*, tahikardija, paroksizmālā tahikardija*, mitrālā vārstuļa mazspēja*, trikuspidālā vārstuļa mazspēja*	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži: Mandeļu hipertrofija, krākšana Bieži: Adenoīdu hipertrofija, deguna sietiņkaula hipertrofija*, dispnoja*, deguna gļotādas bojājums*, elpceļu obstrukcija*, patoloģiska elpošana *, aizlikts deguns, elpošana caur muti	
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi	Bieži: Vemšana, rīstīšanās*, sāpes vēderā*, sāpes vēdera lejas daļā*, vēdera uzpūšanās*, disfāģija*	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: Ādas hipertrofija, akrohordons*, patoloģiska matiņu struktūra*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: Artralģija, ekstremitāšu sāpes, mialģija, skolioze*, muguras deformācija*, mīksto audu bojājums*, muskuļu krampji*, sānu sāpes*, skeleta-muskuļu stīvums*	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži: Nefrolitiāze*, hidronefroze*, nieru kolikas*	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: Ginekomastija, olnīcu cista*	
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Bieži: Iedzimta žokļu malformācija, pigmentētas dzimumzīmes*	

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: Audu hipertrofija injekcijas vietā Bieži: Gļotādas hiperplāzija, hipertrofija, sāpes injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā, injekcijas vietas fibroze*, reakcijas injekcijas vietā*, injekcijas vietas pietūkums*, sacietējums injekcijas vietā*, pigmentācijas izmaiņas injekcijas vietā*, gļotādas tūska*, astēnija*, letarģija*, nepatīkama sajūta krūtīs*	Nav zināmi: lokālas alerģiskas reakcijas injekcijas vietā (nieze, nātrene)
Izmeklējumi	Bieži: Sirds trokšņi, patoloģiski timpanometrijas rezultāti, patoloģiska ehokardiogramma, palielināts alanīn-aminotransferāzes līmenis*, palielināts aspartāt-aminotransferāzes līmenis*, palielināts svars.	
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Bieži: Adenotonsilektomija*, adenoīdektomija, dzirdes caurules ievietošana	

\* = radies tikai 1 cilvēkam (1 %)

### Atlasīto blakusparādību apraksts

#### Sistēmiska/lokāla paaugstināta jutība

*Klīniskie pētījumi:* Klīnisko pētījumu laikā, saistībā ar citām indikācijām (apkopojot apmēram 300 pacientus) ziņojumi par lokālu un/vai sistēmisku paaugstinātu jutību tika saņemti 8% pacientu. Visi gadījumi smaguma ziņā bija viegli un vidēji smagi, un neviens gadījums nebija smags.

*Pēcreģistrācijas ziņojumi:* Sistēmiska paaugstināta jutība ietvēra tāds simptomus kā anafilakse, ģeneralizēta nātrene, angioneirotiska tūska un apgrūtināta elpošana. Simptomi, kas norāda uz anafilakses gadījumu, ietvēra nātreni, angioneirotisku tūsku un apgrūtinātu elpošanu. Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija. Pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzsākšanas, simptomi neatkārtojās visiem pacientiem. Bija arī ziņojumi par lokālām alerģiskām reakcijām injekcijas vietā. Visbiežāk tās bija nieze un nātrene.

#### Hipoglikēmija

No 36 (47%) pacientiem, kuriem novēroja vienu vai vairākas hipoglikēmijas epizodes, 4 pacienti piedzīvoja vienu vai vairākas hipoglikēmisko krampju epizodes. Divpadsmit no 36 pacientiem (33%) pirms terapijas uzsākšanas anamnēzē bija hipoglikēmija. Hipoglikēmijas biežums bija vislielākais pirmajā ārstēšanas mēnesī un biežāk epizodes novēroja mazākiem bērniem. No simptomātiskas hipoglikēmijas varēja izvairīties, ja maltīte vai uzkodas tika lietotas vai nu īsi pirms vai pēc INCRELEX lietošanas.



### Injekcijas vietas hipertrofija

Šī reakcija radās 24 (32%) klīniskā pētījuma pacientiem un parasti bija saistīta ar injekcijas vietas nemainīšanu. Kad injekcijas tika atbilstoši izkliedētas, stāvoklis uzlabojās.

### Mandeļu hipertrofija

Tā tika novērota 12 (16%) pacientiem, īpaši terapijas pirmo 1 līdz 2 gadu laikā, ar mazāku mandeļu augšanu turpmākajos gados.

### Krākšana

Tā parasti rodas ārstēšanas pirmā gada laikā, un tika ziņota 17 pacientiem (22%).

### Intrakraniāla hipertensija

Tā radās trīs pacientiem (4%). Diviem pacientiem notikumi atrisinājās bez INCRELEX terapijas pārtraukšanas. INCRELEX terapija tika pārtraukta trešajam pacientam un atsākta vēlāk, lietojot mazāku devu, bez blakusparādības atkārtotāns. Četrpadsmit pacientiem (18%) bija galvassāpes, kas saistāmas ar pētamo zāļu lietošanu.

## **4.9 Pārdozēšana**

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

Akūtas mekasermina pārdozēšanas ārstēšana jāvirza uz hipoglikēmisko efektu atvieglošanu. Jāņem 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: Hipofīzes un hipotalāma hormoni un analogi, somatotropīns un somatotropīna agonisti, ATK kods: H01AC03

Mekasermins 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 intramolekulārām disulfīdu saitēm, 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.

### Darbības mehānisms

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, izraisot intracelulārā signālā veidošanos, kas veicina daudzējādus procesus, izraisot auguma augšanu. IGF-1 metabolisko darbību daļēji nosaka glikozes, taukskābju un aminoskābju izmantošanas veicināšana, tā palīdzot audu augšanai.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Ir pierādīta šāda cilvēka endogēnā IGF-1 darbība:

#### *Audu augšana*

- Skeleta veidošanās tiek pabeigta epifizeālās plāksnītēs, beidzoties kaula augšanai. Epifizeālās plāksnītēs 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 un drošība

INCRELEX lietots piecos klīniskos pētījumos (4 atklātie un 1 dubultaklais, placebo-kontrolētais pētījums). Mekasermīna devas, ievadot subkutāni, parasti bija 60 līdz 120 μg/kg divas reizes dienā, 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 ± 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 %) neitralizējošas antivielas pret GH. 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
<b>Augšanas ātrums (cm/gadā)</b>									
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
<b>Augšanas ātrums SDS</b>									
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
<b>Augums SDS</b>									
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.

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 pārskatīs visu pieejamo jaunāko literatūru par zālēm katru gadu un papildinās šo ZA, ja nepieciešams.

## 5.2 Farmakodinamiskās īpašības

### Vispārējais raksturojums

#### Absorbcija

Pacienti 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 izkļiedes 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.

#### Biotransformācija

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

#### Eliminācija

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.

#### Speciālas populācijas

##### Gados vecāki pacienti

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta cilvēkiem vecākiem par 65 gadiem.

##### Bērni

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta bērniem 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 funkcijas pasliktināšanās

Nav veikti pētījumi bērniem ar nieru mazspēju.

##### Aknu funkcijas pasliktināšanās

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

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos 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 iedarbības 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 spēja šķērsot placentāro barjeru nav pētīta.

#### Karcinogenitāte

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 hiperplāzijas un feohromocitomas rašanās biežumu žurku tēviņiem devā 1 mg/kg/dienā un vairāk ( $\geq 1$  reizi klīniskā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD]) un žurku mātītēm visu devu gadījumā ( $\geq 0,3$  reizes klīniskā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD).

Palielināts keratoakantomu rašanās ādā gadījumu skaits tika novērots žurku tēviņiem devā 4 un 10 mg/kg/dienā ( $\geq 4$  reizes klīniskā 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 klīniskā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Kanceroģenēzes pētījumos tika novērota palielināta 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 (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

3 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, zāles 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.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

#### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

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

Iepakojumā ir 1 flakons.

#### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

INCRELEX ir vairāku devu šķīdums.

Šķīdumam jābūt dzidram tūlīt pēc tā izņemšanas no ledusskapja. Ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, to injicēt nedrīkst (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)**

EU/1/07/402/001

### **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 03/08/2007

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

### **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **PIELIKUMS II**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(u) nosaukums un adrese

Lonza Biologics, Inc.  
97 South Street  
Hopkinton, Massachusetts 01748  
ASV

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

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ette Virton  
28100 Dreux  
Francija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2.).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

*Farmakovigilances sistēma*

RAĪ ir jānodrošina, lai farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta Reģistrācijas apliecības modulī 1.8.1., ir ieviesta un darbojas pirms un kamēr zāles atrodas tirgū.

*Riska vadības plāns (RVP)*

RAĪ jāveic farmakovigilances darbības, kuras ir detalizēti aprakstītas Reģistrācijas apliecības pieteikuma moduļa 1.8.2. Farmakovigilances plānā saskaņā ar RVP un veikt sekojošu RVP aktualizāciju, kas ir saskaņota ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmu aktualizētais RVP ir jāiesniedz tajā pašā laikā, kad nākošais Periodiski Atjaunojamais Drošības Ziņojums (PADZ).

Turklāt aktualizēts RVP jāiesniedz sekojošos gadījumos

- Kad tiek saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt patreizējo Drošības Specifikāciju, Farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus.
- 60 dienu laikā pēc pēc nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu iegūšanas.
- Pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

*PADZ*

Zāļu PADZ ciklam jāatbilst gada ciklam, kamēr CHMP nenolemj citādi.

## **• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU 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:

- Izglītot 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 sistēmiskām alerģiskām 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 iekļautas dozēšanas vadlīnijas un dozēšanas kalkulators lietošanai ārstiem un pacientiem, kā arī iekļauta informācija par individuālu devas eskalāciju, lai minimizētu medikamenta kļūdu un hipoglikēmijas risku.

- **ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI PABEIGTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Noteikumu Nr. 762/2004 14(8). pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Klīniskie aspekti.

- Attīstīt un apstiprināt imunoģenitātes pārbaudi, lai pārbaudītu anti-IGF-I antivielas.

- Veikt vienu ilglaicīgu drošības pētījumu, kurā ārstēšana ar mekasermīnu ir uzsākta agrīnā bērna vecuma fāzē un turpināta pieaugušo vecumā, lai izmeklētu:
  - Ilgtermiņa toksicitāti pacientiem, kuri iziet attīstības pārmaiņas
  - Iespējamu malignitātes parādīšanos, kā arī citus riskus

Starpposmu ziņojums bija jāiesniedz 2011. gada decembrī un sekojoši starpposmu ziņojumi tiks iesniegti ik pēc diviem gadiem, līdz pēdējais pacients ir izsekots 5 gadus.

**PIELIKUMS III**

**MARKĒJUMA 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)**

Katrs 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.  
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.  
Viens 4 ml vairākkārt izmantojams flakons.

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā 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 izlietoties materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**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 lietotājam

### INCRELEX 10 mg/ml šķidrums injekcijām Mecasermin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir INCRELEX un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms INCRELEX lietošanas
3. Kā lietot INCRELEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INCRELEX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir INCRELEX un kādam nolūkam tās lieto**

- INCRELEX ir šķidrums, kas satur mekaserminu, kurš ir mākslīgi iegūts insulīnam līdzīgs augšanas faktors-1 (IGF-1), līdzīgs tam IGF-1, kas rodas Jūsu organismā.
- INCRELEX lieto, lai ārstētu bērnus un pusaudžus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar atbilstoši viņu vecumam ļoti mazu augumu, jo viņu organisms pietiekami neizstrādā IGF-1. Šos traucējumus sauc par primāru IGF-1 trūkumu.

**Kas jāzina pirms INCRELEX lietošanas  
Nelietojiet INCRELEX šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret mekaserminu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (minētu 6. sadaļā);
- ja Jums ir vēzis;
- priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušiem bērniem, jo tas satur benzilspirtu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms INCRELEX lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir izliekta mugura (skolioze). Jākontrolē, vai Jums neprogresē skolioze;
- ja Jūs klibojat vai Jums ir sāpes gūžas vai ceļa locītavā;
- ja Jums ir palielinātas mandeles (mandeļu hipertrofija). Jums periodiski jāpārbaudās;
- ja Jums ir paaugstināta smadzeņu asinsspiediena (intrakraniālas hipertensijas) simptomi, tādi kā redzes traucējumi, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana, griežieties pēc padoma pie ārsta;
- ja Jums rodas lokalizēta reakcija injekcijas vietā vai ģeneralizēta alerģiska reakcija, lietojot INCRELEX. Griežieties pie ārsta, cik ātri vien iespējams, ja Jums ir lokalizēti izsitumi. Griežieties nekavējoties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas ģeneralizēta alerģiska reakcija (nātrene, elpošanas traucējumi, nespēks vai kolapss un sajūta, ka neesat vesels).
- ja Jums ir beigusies augšana (kaulu augšanas joslas ir slēgušās). Šajā gadījumā INCRELEX nevar palīdzēt Jums augt un to nevajag lietot.

#### **Bērni jaunāki par 2 gadiem**

Šo zāļu lietošana nav pētīta bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, tādēļ, to lietošana šajā vecumā nav rekomendēta.

### **Citas zāles un INCRELEX**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu būt lietojis citas zāles.

Noteikti pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat insulīnu vai citas pret diabēta zāles. Šīm zālēm var būt nepieciešama devu pielāgošana.

### **Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte**

Visām sievietēm reproduktīvā vecumā INCRELEX ārstēšanas uzsākšana ieteicama pēc negatīva grūtniecības testa saņemšanas. Tiek arī rekomendēts, ka terapijas laikā visas sievietes reproduktīvā vecumā lieto atbilstošu kontracepciju.

INCRELEX terapija jāpārtrauc, ja iestājas grūtniecība.

INCRELEX nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

INCRELEX var izraisīt hipoglikēmiju (ļoti izplatīta blakusparādība), kas var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo var būt pavājināta spēja koncentrēties vai reaģēt.

Jums jāizvairās no iesaistīšanās ar augstu risku saistītās aktivitātes (piem., automašīnas vadīšana) 2-3 stundas pēc devas saņemšanas, īpaši INCRELEX terapijas sākumā, līdz noteikta tāda INCRELEX deva, kura neizraisa blakusparādības, kas padara šīs aktivitātes riskantas.

### **INCRELEX satur benzilspirtu**

INCRELEX satur 9 mg benzilspirta vienā mililitrā šķīduma, kas ir konservants.

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

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, t.i., tās „praktiski nesatur” nātriju.

### **Kā lietot INCRELEX**

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

Injicējiet INCRELEX tikai zem ādas īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām, jo tam var būt insulīnam līdzīga hipoglikēmiska iedarbība un tādējādi tas var pazemināt cukura līmeni asinīs (skatīt Hipoglikēmija 4. sadaļā). Neievadiet INCRELEX devu, ja Jūskāda iemesla dēļ nevarat uzņemt ēdienu. Neaizvietojiet izlaisto devu, dubultojot devu nākošajā reizē. Nakošā deva jāievada kā parasti, ar maltīti vai uzkodām.

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

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu INCRELEX šķīdumu.

Ārstēšanās ar INCRELEX ir ilgstoša. Sīkāku informāciju jautājiet ārstam.

## **Ja esat injicējis vairāk INCRELEX nekā noteikts**

INCRELEX, tāpat kā insulīns, var pazemināt cukura līmeni asinīs (skatīt Hipoglikēmija 4. sadaļā).

Ja esat injicējis vairāk INCRELEX nekā noteikts, lūdzu, nekavējoties 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. Jālieto 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 deva ir izlaista, nākošo devu nedrīkst ievadīt lielāku, lai kompensētu izlaisto. Nākošā deva jāievada kā parasti, ar malīti vai uzkodām.

## **Ja Jūs pārtraucat lietot INCRELEX**

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Visbiežākās INCRELEX blakusparādības ir: zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), reakcijas injekcijas vietā, krākšana, dzirdes zudums, galvassāpes, palielinātas mandeles. Tiek ziņots arī par smagām alerģiskām reakcijām, lietojot INCRELEX. Ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām, lūdzu sekojiet padomiem, kas sniegti par katru blakusparādību sadaļā zemāk.

### **Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

Smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse)

Var izraisīt ģeneralizētu nātreni, apgrūtinātu elpošanu, reiboni, sejas un/vai rīkles pietūkumu. Ja Jums parādās smaga alerģiska reakcija, nekavējoties pārtrauciet lietot INCRELEX un griezieties pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības.

Tiek ziņots arī par lokālām alerģiskām reakcijām injekcijas vietā (niezi, nātreni).

### **Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)**

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)

INCRELEX 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 būt par cēloni bezsamaņai, krampjiem/lēkmēm vai nāvei. Ja Jums parādās krampji/lēkmes vai zaudējat samaņu, nekavējoties pārtrauciet lietot INCRELEX un griezieties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības.

Ja Jūs lietojat INCRELEX, Jums jāizvairās no piedalīšanās augsta riska aktivitātēs (piem., enerģiskās fiziskās nodarbībās) 2 līdz 3 stundas pēc INCRELEX injekcijas, jo īpaši, uzsākot INCRELEX terapiju.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar INCRELEX, ārsts vai medmāsa Jums paskaidros, kā ārstēt hipoglikēmiju. Jums vienmēr jānēsā līdzī cukuru saturošs produkts, tāds kā apelsīnu sula, glikozes gēls, saldumi vai piens, kas būtu pieejami, parādoties hipoglikēmijas simptomiem. Smagas hipoglikēmijas gadījumā, ja Jūs nevarat 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 saņemtu labi sabalansētu diētu, kas ietver proteīnus un taukus, tādus produktus kā gaļu un sieru papildus cukuru saturošam ēdienam.

#### Palielinātas mandeles/adenoidi

INCRELEX var palielināt Jūsu mandeles. Palielinātu mandeļu/adenoidu pazīmes ir: krākšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana, miega apnoja (stāvoklis, kad uz īsu brīdi miega laikā apstājas elpošana) vai arī izdalījumi no vidusauss, kā arī vidusauss infekcijas. Miega apnoja var izraisīt pārmērīgu miegainību dienas laikā. Jautājiet ārstam, ja šie simptomi Jums ir apgrūtināši. Tika novērotas arī mandeļu infekcijas. Ārstam regulāri jāpārbauda Jūsu mandeles/adenoidi. Ārstēšanas laikā ar INCRELEX novēroja deguna gļotādas tūsku, palielinātu aizkrūts dziedzeri un limfātiskos mezglus.

#### Hipoakūzija (dzirdes zudums)

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas dzirdes problēmas.

#### Injekcijas vietas hipertrofija (injekcijas vietas audu palielināšanās izmērā)

No tām var izvairīties, katrai injekcijai mainot injekcijas vietu (injekcijas vietas rotācija).

#### **Bieži (var skart līdz vienam no 10 cilvēkiem)**

##### Intrakraniāla hipertensija (paaugstināts smadzeņu asinsspiediens):

INCRELEX dažreiz var īslaicīgi paaugstināt spiedienu smadzenēs. Intrakraniālās hipertensijas simptomi var ietvert redzes izmaiņas, galvassāpes, sliktu dūšu un/vai vemšanu. Pastāstiet ārstam nekavējoties, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem. Jūsu ārsts var pārbaudīt, vai nav radusies intrakraniālā hipertensija. Ja tā ir radusies, Jūsu ārsts var izlemt īslaicīgi samazināt vai pārtraukt INCRELEX terapiju. INCRELEX terapiju var atkal atsākt, kad epizode ir beigusies.

##### Sirds patoloģijas:

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

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

##### Krampji, kas saistīti ar paaugstinātu temperatūru (febrīlie krampji)

INCRELEX ārstēšanas laikā tika novēroti febrīlie krampji.

##### Paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)

Arī paaugstināts cukura līmenis asinīs tika novērots INCRELEX ārstēšanas laikā.

##### Skoliozes pasliktināšanās (izraisīta ātras augšanas dēļ)

Ja Jums ir skolioze, Jūs 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 pieaugumu asinīs.

#### Ādas un matu izmaiņas:

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

#### Reakcijas injekcijas vietā:

INCRELEX terapijas laikā tika ziņots par reakcijām, ieskaitot sāpes, asinsizplūdumu un pietūkumu. No reakcijām injekcijas vietā var izvairīties, katrai injekcijai mainot injekcijas vietu (injekcijas vietas rotācija).

Citas bieži ziņotās INCRELEX blakusparādības ir nemierīgu kāju sindroms, sāpes krūtīs, depresija, nakts murgi, nervozitāte, patoloģiska uzvedība un dezorientācija.

## **5. Kā uzglabāt INCRELEX**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc „Derīgs līdz/EXP”. 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.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko INCRELEX satur**

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

### **INCRELEX ārējais izskats un iepakojums**

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

Iepakojumā ir viens flakons.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Ipsen Pharma

65, quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

Ražotājs:  
Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ethe Virton  
28100 Dreux  
Francija

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

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
Ipsen NV  
Guldensporenpark 87  
B-9820 Merelbeke  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

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

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

**Latvija**  
Ipsen Pharma  
Bauskas 58  
Rīga LV 1004  
Tel: +371 67622233

**Česká republika**  
Ipsen Pharma, o.s.  
Evropská 136/810  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 242 481 821

**Lietuva**  
Ipsen Pharma Lietuvos filialas  
Betygalos g. 2,  
LT-47183 Kaunas  
Tel. + 370 37 337854

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,  
Ísland**  
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE - 164 51 Kista  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tel/Tlf/Puh/Sími: +46 8 451 60 00

**Magyarország**  
Ipsen Pharma SAS Magyarországi  
Kereskedelmi Képviselet  
Árbóc utca 6.  
H-1133 Budapest  
  
Tel: +36 1 5555930

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

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

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

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

**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  
Tel: +33 - 1 - 58 33 50 00

**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 16-11<sup>o</sup>, 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

**Slovenská republika**

Liek s.r.o.  
Hviezdoslavova 19  
SK-903 01 Senec  
Tel. +421 245 646 322

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

<-----

## NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

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

### **Devas sagatavošana:**

1. Nomazgājiet rokas pirms INCRELEX sagatavošanas Jūsu injekcijai.
2. Injicējot devu, lietojiet katru reizi jaunu, vienreizējai lietošanai paredzētu adatu un šļirci. Lietojiet šļirci un adatu tikai vienu reizi. Izmetiet tās pareizi asu priekšmetu konteinerā (tādā kā bioloģiski bīstamu vielu konteinerā), cietās plastmasas konteinerā (tādā kā mazgāšanas līdzekļa pudelē) vai metāla konteinerā (tādā kā tukšā kafijas kārbā). **Nekad** nedodiet citiem adatas un šļirci, kuras esat lietojis.
3. Pārbaudiet šķīdumu, lai pārliecinātos, ka tas ir dzidrs un bezkrāsains. Nelietojiet pēc derīguma termiņa beigām (kas norādīts uz etiķetes pēc EXP un attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu) vai ja tas ir duļķains, vai redzamas daļiņas. Ja šķīdums flakonā ir sasalis, izmetiet to. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat.
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 aizbāznim un nospiediet virzuli, lai ievadītu gaisu flakonā (sk. 2. attēlu).



2. attēls: ievadiet flakonā gaisu.

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



3 attēls: sagatavojieties ekstrakcijai.

8. Pārliecinieties, 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 un noņemiet aizsargvāciņu. 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 nevarat uzņemt ēdienu 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 pats sev. Injekcijas vietai pirms injekcijas veikšanas jābūt sausai.

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. **Neberzējiet šo vietu** (sk. B attēlu).



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

5. Ievērojiet ārsta norādījumus adatas un šļircēs iznīcināšanai. Neizjauciet šļirci. Lietotā adatu un šļirci 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 kārbā). Šie konteineri jānoslēdz un atbilstoši jāiznīcina, kā ārsts norādījis.

**Pielikums IV**  
**Pamatojums vienai papildu pārreģistrācijai**

## **Pamatojums vienai papildu pārreģistrācijai**

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas, CHMP uzskata, ka Increlex ieguvuma-riska attiecība saglabājas pozitīva, bet uzskata, ka nepieciešama stingra tā drošības profila uzraudzība turpmāk minēto iemeslu dēļ:

Increlex reģistrācijas apliecība tika piešķirta "izņēmuma kārtā" un tās piešķiršanas brīdī bija pieejami ierobežoti dati par drošību 76 pacientiem ar smagu primāru IGFD. Lai gan kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas tika savākti vairāk klīniskie drošības dati, pacientu skaits, par kuriem pieejami ilgtermiņa dati, joprojām ir neliels. Piemēram, nebija iespējams iekļaut pacientus reģistra apakšpētījumā, kura mērķis bija iekļaut 100 pacientus, kuri sasnieguši gandrīz pieauguša cilvēka augumu un kuri tiks novēroti 5 gadus. Tādējādi, Increlex ilgtermiņa drošība, ieskaitot iespējamo ietekmi uz jaunveidojumu biežumu, vēl nav pietiekami pierādīta.

CHMP nolēma, ka zāļu PADZ cikls būs gada cikls, kamēr CHMP nenolemj citādi.

Tādēļ, CHMP uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz viena papildu pārreģistrācija pēc 5 gadiem.