

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

Arrêté du 27 mars 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SJSS0807684A

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative et le ministre du budget, des comptes publics et de la fonction publique,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour INCRELEX figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 27 mars 2008.

*La ministre de la santé,
de la jeunesse, des sports
et de la vie associative,*

Pour la ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

*La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. LEFRANC*

*Le ministre du budget, des comptes publics
et de la fonction publique,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

ANNEXE I

(1 inscription)

Est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux la spécialité suivante, pour laquelle la participation de l'assuré est supprimée au titre du premier alinéa de l'article R. 322-2 du code de la sécurité sociale.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont les suivantes :

Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart-type (SDS) de la taille $\leq -3,0$ et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e centile pour l'âge et le sexe, et
- taux de GH en suffisance, et
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère concerne des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission des signaux post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de production de l'IGF-1.

Le diagnostic des pathologies concernées, la prescription d'INCRELEX et le suivi des patients devront être effectués sous l'autorité du centre de référence national et/ou des centres de compétence des maladies rares de la croissance.

CODE CIP	PRÉSENTATION
381 467-7	INCRELEX 10 mg/ml (mécasermine), solution injectable, 4 ml en flacon (B/1) (laboratoires BEAUFOUR IPSEN PHARMA).

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE INCRELEX (MÉCASERMINE) LABORATOIRES BEAUFOUR IPSEN PHARMA

I. – Caractéristiques principales :

Présentation :

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 1 flacon de 4 ml. AMM : 03/08/2007.

Principe actif et mode d'action :

La mécasermine est un facteur de croissance insulino-mimétique humain de type 1 (IGF-1) dérivé de l'ADN recombinant, produit sur *Escherichia coli*.

Conditions de prescription :

- liste I ;
- médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques ;
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ;
- médicament orphelin.

II. – Conditions de prise en charge (1) :

Indications de prise en charge :

Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart-type (SDS) de la taille $\leq -3,0$ et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e centile pour l'âge et le sexe, et
- taux de GH en suffisance, et
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère concerne des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission des signaux post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de production de l'IGF-1.

Conditions de prescriptions :

Le diagnostic des pathologies concernées, la prescription d'INCRELEX et le suivi des patients devront être effectués sous l'autorité du centre de référence national et/ou des centres de compétence des maladies rares de la croissance.

Médicament d'exception.

Taux de remboursement : 100 %.

(1) Avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2007.

III. – Evaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) (cf. avis de la Commission de transparence du 5 décembre 2007) :

SMR :

Le retard de croissance avec un déficit sévère en IGF-1 est une maladie rare et grave, évoluant vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

La commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi à long terme de l'ensemble des patients traités par INCRELEX en France (registre exhaustif) dont l'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement, y compris biologiques, afin de s'assurer du repérage correct des patients concernés par l'indication (patients présentant un retard de croissance avec déficit primaire sévère en IGF-1) ;
- l'évolution de la posologie d'INCRELEX (dose et durée de traitement) ;
- l'évolution des taux d'IGF-1 au cours du traitement ;
- l'observance et les motifs d'arrêt de traitement ;
- l'impact du traitement par INCRELEX sur la croissance et sur la taille définitive des enfants et l'âge osseux ;
- l'impact du traitement par INCRELEX sur leur qualité de vie.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du plan de gestion de risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Enfin, la commission précise qu'elle réévaluera chaque année cette spécialité au regard des nouvelles données disponibles.

ASMR :

INCRELEX apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des enfants et adolescents (2 à 16 ans) présentant des retards de croissance dus à un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

IV. – Evaluation de l'intérêt thérapeutique :

L'AMM d'INCRELEX repose sur les résultats de cinq études cliniques dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INCRELEX chez des enfants et adolescents avec un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

Trois premières études ont été réalisées :

- une étude de phase II ouverte (F0206s, n = 8) ;
- une étude de phase III ouverte (F0632 g, n = 6) ;
- une étude de phase III en cross-over et double aveugle versus placebo (F0375 g, n = 8).

Une étude de phase III ouverte (F0671 g) a porté sur 21 patients issus des études précédentes et de 2 nouveaux patients ;

Une étude de suivi (étude 1419, n = 76), actuellement en cours, a inclus les 23 patients issus de l'étude F0671 g et 53 nouveaux patients. Seuls des résultats intermédiaires de cette étude sont disponibles.

Les critères d'inclusion ont été : un âge supérieur à 18 mois, une taille très réduite (inférieure à – 2 DS pour l'âge), une vitesse de croissance lente (inférieure à < 50^e percentile pour l'âge depuis plus de 6 mois), un taux d'IGF-1 sérique (inférieur à < 2 SDS pour l'âge) et un taux d'hormone de croissance normale.

Dans ces études, des patients a été administré par voie sous-cutanée à des doses comprises entre 60 et 120 g μ g/kg en prises biquotidiennes (2x/j).

Pour le détail de ces études, se reporter à l'avis de la Commission de la transparence en date du 5 décembre 2007.

Conclusion :

Les résultats de ces études permettent de constater une amélioration de la vitesse de croissance annuelle. La pertinence de ces résultats est difficile à apprécier compte tenu du caractère « ouvert » de trois de ces études, du faible nombre de patients inclus et d'une quantité d'effet inhomogène d'une étude à l'autre.

L'étude de suivi en ouvert de 76 patients (traités par des doses de 100 à 120 g $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2x/j) dont la plupart étaient inclus dans les études précédentes, montre une vitesse de croissance moyenne de 8 cm/an après la première année de traitement et de 5 cm/an au cours des années 2 à 8. Cette étude est encore en cours. Des résultats intermédiaires observés après 8 ans de traitement ne sont disponibles que pour 14 patients. L'impact d'INCRELEX sur la taille atteinte à l'âge adulte n'est connu que pour six patients.

Dans ces études, les patients avaient une vitesse de croissance lente (vitesse de $-3,3 \text{ cm/an} \pm 1,7 \text{ SDS}$) et un retard de croissance moyen avant traitement (taille $-6,7 \pm 1,8 \text{ SDS}$) plus sévère que celui défini par les indications de l'AMM (taille $< -3\text{SDS}$).

Les principaux effets indésirables sont des hypoglycémies (47 %), des lipohypertrophies au site d'injection (32 %), des hypertrophies des amygdales (16 %) et des troubles auriculaires et auditifs. En l'absence de données solides concernant le développement potentiel d'anticorps anti-IGF-1, il subsiste une incertitude concernant le maintien de l'efficacité à plus long terme.

V. – Place dans la stratégie thérapeutique

V-1. Stratégie thérapeutique de référence :

Le retard de croissance avec un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) est caractérisé par un déficit en IGF-1 associé à une production normale de GH endogène. Les patients se caractérisent par une vitesse de croissance réduite dès l'enfance, l'absence de pic pubertaire et un nanisme sévère à l'âge adulte.

Le déficit primaire sévère en IGF-1 recouvre plusieurs anomalies génétiques qui ne sont pas toutes documentées. L'importance et la présence de chacun des symptômes et caractéristiques cliniques varient d'un individu à l'autre et il est difficile d'établir un lien entre le phénotype et le génotype des patients.

Une des formes de ce déficit est le syndrome de Laron, maladie autosomique récessive caractérisée par un nanisme sévère, un dysfonctionnement des récepteurs de l'hormone de croissance, une incapacité à produire de l'IGF-1 en réponse à l'hormone de croissance et des taux normaux ou élevés d'hormone de croissance.

Le syndrome de Laron résulte de la mutation du gène GHR sur le chromosome 5.

Ces patients n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est attendu. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de génération standardisé d'IGF-1 par l'hormone de croissance ; l'analyse moléculaire des anomalies des gènes GHR et GH1 est également recommandée avant la mise sous traitement par INCRELEX.

V-2. Place de la mécasermine :

Aucun traitement n'est actuellement disponible. INCRELEX est donc la première thérapeutique substitutive recombinante disponible pour la prise en charge de ces enfants et adolescents (2 à 16 ans).

VI. – Utilisation pratique :

VI-1. Conditions de prescription et de mise sous traitement :

Conditions de prescription :

La prescription d'INCRELEX est réservée à l'hôpital, aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Critères de mise sous traitement :

Le traitement par INCRELEX doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart-type (SDS) de la taille $\leq -3,0$ et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e centile pour l'âge et le sexe, et ;
- taux de GH en suffisance, et
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère concerne des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission des signaux post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de production de l'IGF-1.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Le traitement par INCRELEX est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- administration par voie intraveineuse ;
- néoplasie active ou suspectée ;
- le traitement doit être interrompu si des signes de néoplasie apparaissent ;
- l'alcool benzylique ne doit être administré ni aux prématurés ni aux nouveau-nés.

Effets indésirables :

Au cours de ces études, 51/76 patients (67 %) ont présenté des effets indésirables considérés comme liés au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les suivants :

- hypoglycémies (47 %, n = 36) donnant lieu dans 5 % des cas à des crises convulsives ;
- lipohypertrophies au site d'injection (32 %, n = 24) ;
- hypertrophies des amygdales (16 %, n = 12) ;
- troubles auriculaires et auditifs : otites (16 %, n = 12), hypoacusies (20 %, n = 15) ;
- troubles respiratoires : ronflements (22 %, n = 12), syndrome d'apnée du sommeil (4 %) ;
- hypertensions intracrâniennes (4 %, n = 3) ;
- hypertrophies lymphoïdes ayant nécessité une intervention chirurgicale dans 11 % des cas (n = 8).

Mises en garde et précaution d'emploi :

Tout déficit thyroïdienne ou toute carence nutritionnelle doivent être traités avant le début du traitement par INCRELEX.

INCRELEX ne constitue pas un substitut au traitement par hormone de croissance (GH).

INCRELEX ne doit pas être utilisé pour favoriser la croissance des patients dont les épiphyses sont soudées.

INCRELEX doit être administré peu de temps avant ou après un repas ou une collation, car il peut avoir des effets hypoglycémisants semblables à ceux de l'insuline. Les jeunes enfants, les enfants ayant des antécédents d'hypoglycémie et ceux n'ayant pas une alimentation régulière doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les patients doivent éviter les activités à haut risque dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par INCRELEX, et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée ait pu être définie. Si un patient atteint d'hypoglycémie sévère est inconscient ou incapable d'ingérer normalement des aliments pour toute autre raison, une injection de glucagon pourra être nécessaire. Les sujets présentant des antécédents d'hypoglycémie sévère doivent conserver du glucagon à disposition. Lors de la prescription initiale, les médecins doivent apprendre aux parents à reconnaître les signes et symptômes de l'hypoglycémie, et à la traiter, y compris par injection de glucagon. Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres traitements hypoglycémisants chez les sujets diabétiques traités par INCRELEX.

Il est recommandé de pratiquer une échographie cardiaque chez tous les patients avant de commencer le traitement par INCRELEX. Une échocardiographie devra également être réalisée lors de l'arrêt du traitement. Des échocardiographies devront être effectuées régulièrement pour surveiller l'état du patient si une échographie fait apparaître des résultats anormaux ou si des symptômes cardiovasculaires sont observés.

Des cas d'hypertrophie des tissus lymphoïdes (amygdales, par exemple) associée à des complications de type ronflements, apnée du sommeil et épanchement chronique de l'oreille moyenne ont été signalés lors de l'utilisation d'INCRELEX. Les patients doivent être examinés régulièrement et lors de l'apparition de symptômes cliniques afin d'écartier les complications de ce type ou d'entreprendre le traitement requis.

Des cas d'hypertension intracrânienne (HI) avec œdème papillaire, troubles de la vision, céphalées, nausées et/ou vomissements ont été signalés chez des patients traités par INCRELEX, comme lors des traitements par GH. Les signes et symptômes associés à l'HI ont régressé après arrêt du traitement. Il est recommandé de réaliser un examen du fond de l'œil en début de traitement par INCRELEX, puis régulièrement pendant le traitement et en cas d'apparition de symptômes cliniques.

Une épiphysiolyse fémorale supérieure et l'aggravation d'une scoliose peuvent se produire lors d'une croissance rapide. Ces affections, ainsi que les autres symptômes et signes connus pour être associés au traitement par l'hormone de croissance en général, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par INCRELEX. Tout patient commençant à boiter ou se plaignant de douleurs à la hanche ou au genou doit être examiné.

Comme lors de toute administration de protéines exogènes, des réactions allergiques locales ou systémiques peuvent survenir. Les patients et leurs parents doivent être informés de la possibilité de telles réactions et de la nécessité, en cas de réactions allergiques, d'interrompre le traitement et de consulter rapidement un médecin.

Si, après une année de traitement, le patient n'est pas répondeur, le traitement devra être réévalué. Chez les sujets présentant des réactions allergiques à l'IGF-1 injecté, des concentrations sanguines en IGF-1 anormalement élevées après injection ou une absence de réponse (croissance), il est possible qu'une réponse anticorps contre l'IGF-1 injecté ait été générée. Dans ce cas, procéder à la détection des anticorps conformément aux instructions.

INCRELEX contient 9 mg/ml d'alcool benzylique, utilisé comme conservateur. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants de 3 ans ou moins.

VI-2. Posologie et mode d'administration :

Le traitement par INCRELEX doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

La posologie doit être adaptée à chaque patient. La dose initiale recommandée est de 0,04 mg/kg de mécasérmine par injection sous-cutanée biquotidienne. Si aucun événement indésirable significatif lié au traitement ne se produit pendant au moins une semaine, la dose peut alors être augmentée par tranches de 0,04 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour. Des doses biquotidiennes supérieures à 0,12 mg/kg n'ont pas été évaluées chez l'enfant atteint d'IGFD primaire sévère.

Si la dose recommandée n'est pas bien tolérée par le patient, un traitement à une posologie inférieure peut être envisagé. L'efficacité du traitement doit être évaluée par la vitesse de croissance. La posologie la plus faible ayant permis une augmentation significative de la croissance chez un patient est de 0,04 mg/kg deux fois par jour.

INCRELEX doit être administré peu de temps avant ou après un repas ou une collation. En cas d'hypoglycémie survenant aux doses recommandées et en dépit d'une prise d'aliments adéquate, la dose devra être réduite. Si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter, quelle qu'en soit la raison, la prise d'INCRELEX doit être suspendue. En aucun cas la dose de mécasérmine ne doit être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou de plusieurs doses.

Il convient d'alterner les sites d'injection à chaque administration.

INCRELEX doit être injecté à l'aide d'aiguilles et de seringues stériles à usage unique. La contenance des seringues doit être assez faible pour permettre une précision suffisante lors du prélèvement de la dose prescrite dans le flacon.

L'utilisation d'INCRELEX n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du manque de données concernant la tolérance et l'efficacité du produit.

VI-3. Suivi et durée du traitement :

Surveillance du traitement :

La prescription d'INCRELEX, soumise à prescription hospitalière, est réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Le traitement par INCRELEX doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

Lors du lancement, tous les médecins susceptibles de prescrire INCRELEX doivent avoir reçu un dossier d'information contenant les documents suivants :

- Notice d'informations sur le produit ;
- Brochure d'information pour médecin concernant INCRELEX (fiche produit, guide posologique et calculateur de dose) : cf. annexe ;
- Dossier d'information pour le patient : cf. annexe ;

Un guide posologique et un calculateur de dose seront également fournis à l'intention du médecin et des patients de façon à permettre une gestion individualisée de l'augmentation de la dose et à limiter au maximum les risques d'erreurs médicamenteuses et d'hypoglycémie.

Durée et suivi du traitement :

Si, après une année de traitement, le patient n'est pas répondeur, le traitement devra être réévalué. Chez les sujets présentant des réactions allergiques à l'IGF-1 injecté, des concentrations sanguines en IGF-1 anormalement élevées après injection ou une absence de réponse (croissance), il est possible qu'une réponse anticorps contre l'IGF-1 injecté ait été générée. Dans ce cas, procéder à la détection des anticorps conformément aux instructions.

VII. – Spécifications économiques et médico-sociales

Coût du traitement :

Boîte de 1 flacon de 4 ml : 707,49 euros la boîte.

Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 100 %.

Pour ouvrir droit à ce remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans la présente fiche.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

Haute Autorité de santé, DEMESP, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis-La-Plaine Cedex.

A N N E X E

Le dossier destiné au médecin concernant INCRELEX doit mentionner les informations clés suivantes :

- les parents doivent être formés à la détection des signes et symptômes ainsi qu'au traitement de l'hypoglycémie, notamment l'injection de glucagon ;
- les oreilles, le nez et la gorge des patients doivent être examinés régulièrement et en cas de survenue de symptômes cliniques afin de s'assurer de l'absence de ce type de complications ou, le cas échéant, d'entamer un traitement approprié ;
- un examen de routine du fond de l'œil doit être effectué avant le début du traitement et régulièrement au cours du traitement, ou en cas d'apparition de symptômes cliniques ;
- l'utilisation d'INCRELEX est contre-indiquée en présence d'une néoplasie active ou suspectée, et le traitement doit être interrompu si des signes de néoplasie apparaissent ;
- une épiphysiolyse fémorale supérieure et l'aggravation d'une scoliose peuvent se produire lors d'une croissance rapide. Ces affections doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par INCRELEX ;
- il est recommandé de pratiquer une échographie cardiaque chez tous les patients avant de commencer le traitement par INCRELEX. Une échocardiographie devra également être réalisée lors de l'arrêt du traitement. Des échocardiographies devront être effectuées régulièrement pour surveiller l'état du patient si une échographie fait apparaître des résultats anormaux ou si des symptômes cardiovasculaires sont observés.

Le dossier d'information destiné au patient concernant INCRELEX doit mentionner les points suivants :

- INCRELEX doit être administré peu avant ou après un repas car il peut avoir des effets hypoglycémiant du type de ceux de l'insuline ;
- signes et symptômes de l'hypoglycémie. Instructions pour le traitement de l'hypoglycémie. Les parents ou autres personnes s'occupant de l'enfant doivent veiller à ce que celui-ci dispose toujours d'une source de sucre. Instructions sur l'administration de glucagon en cas d'hypoglycémie sévère ;
- INCRELEX ne doit pas être administré si le patient est dans l'incapacité de manger pour une raison ou une autre. La dose d'INCRELEX ne doit pas être doublée pour compenser une ou plusieurs doses oubliées ;
- le patient doit éviter de se livrer à des activités à haut risque (sports intenses, par exemple) dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par INCRELEX, jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée d'INCRELEX ait été définie ;
- instructions concernant la variation et l'alternance des sites d'injection à chaque injection afin d'éviter l'apparition d'une lipohypertrophie ;
- instructions quant à la nécessité de signaler l'apparition ou l'aggravation de ronflements, ceux-ci pouvant indiquer une croissance accrue des amygdales et/ou des végétations adénoïdes suite au début du traitement par INCRELEX ;
- les maux de tête sévères, troubles de la vision et nausées et vomissements associés doivent être signalés au médecin ;
- tout boitement ou toute douleur à la hanche ou au genou doit être signalé au médecin pour évaluation.