

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INCRELEX 10 mg/ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje mecaserminum 10 mg\*.

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje mecaserminum 40 mg\*.

\*Mekasermin je lidskému inzulinu podobný růstový faktor 1(IGF-1), odvozený z rekombinantní DNA, produkovaný v *Escherichia coli*.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 9 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvá až bledě žlutá a čirá až mírně opalizující tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

K dlouhodobé léčbě růstových poruch dětí a dospívajících od 2 do 18 let s potvrzenou závažnou primární deficiencí inzulinu podobného růstového faktoru 1 (primární IGFD).

Závažná primární IGFD je definována jako:

- skóre standardní odchylky od růstové normy  $\leq -3,0$  a
- bazální hladina IGF-1 pod 2,5. percentil pro daný věk a pohlaví a
- dostatek GH.
- Vyloučení sekundárních forem deficiencie IGF-1, například podvýživy, hypopituitarismu, hypothyroidismu nebo dlouhodobé léčby farmakologickými dávkami protizánětlivých steroidů.

Mezi pacienty se závažnou primární IGFD patří pacienti s mutacemi receptoru GH (GHR) a signální dráhy post-GHR a s poruchami genu IGF-1; tito pacienti nemají nedostatek růstového hormonu, a proto se u nich nedá očekávat adekvátní odpověď na léčbu exogenním růstovým hormonem. Pokud se to považuje za nutné, může se v některých případech lékař rozhodnout potvrdit diagnózu provedením testu tvorby IGF-1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mekaserminem směřjí předepisovat pouze lékaři s praxí v diagnostice a léčbě pacientů s poruchami růstu.

## Dávkování

Dávka má být přizpůsobena konkrétnímu pacientovi. Doporučená počáteční dávka mekaserminu je 0,04 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně subkutánní injekcí. Pokud se po dobu nejméně jednoho týdne neobjeví žádné nežádoucí reakce, dávku lze zvyšovat po krocích po 0,04 mg/kg na maximální dávku 0,12 mg/kg podávanou dvakrát denně. Nemají se překračovat dávky vyšší než 0,12 mg/kg dvakrát denně, protože to může zvyšovat riziko novotvarů (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Jestliže pacient netoleruje doporučenou dávku, může být zvážena léčba nižší dávkou. Úspěch léčby by měl být hodnocen na základě růstové rychlosti. Nejnižší dávka spojená s významným zvýšením růstu na individuální bázi je 0,04 mg/kg dvakrát denně.

## Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost mekaserminu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Proto není doporučeno používat tento léčivý přípravek u dětí mladších 2 let.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce jater*

Jsou k dispozici omezené údaje týkající se farmakokinetiky mekaserminu u dětí s poruchou funkce jater, u specifické populace pacientů se závažnou primární IGFD. Doporučuje se dávku přizpůsobit konkrétnímu pacientovi tak, jak je popsáno v části týkající se dávkování.

### *Porucha funkce ledvin*

Jsou k dispozici omezené údaje týkající se farmakokinetiky mekaserminu u dětí s poruchou funkce ledvin, u specifické populace pacientů se závažnou primární IGFD. Doporučuje se dávku přizpůsobit konkrétnímu pacientovi tak, jak je popsáno v části týkající se dávkování.

## Způsob podání

INCRELEX se má podávat subkutánní injekcí krátce před nebo po jídle nebo svačině. Pokud se při doporučené dávce vyskytne hypoglykemie i přes adekvátní příjem potravy, dávku je třeba snížit. Pokud pacient není schopen z jakéhokoli důvodu jíst, tento léčivý přípravek se nesmí podávat.

Preprandiální monitorování glukózy se doporučuje na začátku léčby a dokud není stanovena dobře tolerovaná dávka. Pokud se objevují časté příznaky hypoglykemie nebo těžké hypoglykemie, monitorování hladiny glukózy v krvi má pokračovat bez ohledu na souvislost s jídlem a pokud možno i v případě příznaků hypoglykemie.

Dávka mekaserminu se nikdy nesmí zvyšovat jako náhrada za jednu nebo více vynechaných dávek.

Místa aplikace se musí měnit tak, aby se každá injekce aplikovala na jiné místo, aby se předešlo lipohypertrofii.

INCRELEX se nesmí podávat intravenózně.

### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Roztok by měl být čirý ihned po vyjmutí z chladničky. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice, nesmí být aplikován.

INCRELEX se má podávat pomocí sterilních stříkaček a injekčních jehel na jedno použití. Stříkačky musí mít vhodnou velikost tak, aby bylo možno předepsanou dávku natáhnout z injekční lahvičky s přiměřenou přesností.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

INCRELEX je kontraindikován u dětí a dospívajících s aktivním nebo suspektním nádorovým onemocněním nebo s jakýmkoli stavem, i v anamnéze, který zvyšuje riziko benigních nebo maligních novotvarů.

Pokud se rozvinou příznaky nádorového onemocnění, léčbu je třeba přerušit.

Jelikož přípravek INCRELEX obsahuje benzylalkohol, nesmí se podávat nedonošeným ani donošeným novorozencům.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Benigní a maligní novotvary

U dětí a dospívajících léčených přípravkem INCRELEX existuje zvýšené riziko benigních a maligních novotvarů, protože IGF-1 hraje roli při vzniku a progresi benigních a maligních nádorů.

U dětí a dospívajících, kteří byli léčeni přípravkem INCRELEX, byly po uvedení na trh hlášeny benigní i maligní novotvary. Tyto případy představovaly řadu různých malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které se u dětí obvykle nevyskytují (viz bod 4.8). Zvýšené riziko novotvarů může být vyšší u pacientů, kteří dostávají INCRELEX v neschválených indikacích nebo ve vyšších než doporučených dávkách. Současné znalosti biologie IGF-1 naznačují, že IGF-1 hraje roli při malignitách ve všech orgánech a tkáních. Lékaři proto mají věnovat pozornost všem příznakům potenciální malignity. Pokud se objeví benigní nebo maligní novotvar, má být léčba přípravkem INCRELEX rozhodně přerušena a má být vyhledána odpovídající odborná lékařská péče.

Mekasermin není náhrada za léčbu GH.

Mekasermin se nesmí používat k podpoře růstu u pacientů s uzavřenými epifýzami.

Mekasermin se má podávat krátce před jídlem nebo po jídle nebo svačině, protože může způsobovat hypoglykemické stavy podobně jako inzulin. Zvláštní pozornost je třeba věnovat malým dětem, dětem s hypoglykemií v anamnéze a dětem s nestálým příjmem potravy. Pacienti se musí vyhýbat jakýmkoli rizikovým činnostem 2-3 hodiny po aplikaci dávky, a to zejména na začátku léčby mekaserminem, dokud nebude zjištěna dobře tolerovaná dávka přípravku INCRELEX. Pokud je pacient se závažnou hypoglykemií v bezvědomí nebo není z jakéhokoli jiného důvodu schopen normálně požit potravy, může být zapotřebí podat injekčně glukagon. Pacienti se závažnou hypoglykemií v anamnéze musí mít glukagon k dispozici. Na počátku léčby musí lékař poučit rodiče o známkách, příznacích a léčbě hypoglykemie, mimo jiné i o injekční aplikaci glukagonu.

U diabetiků, jimž je podáván tento léčivý přípravek, může být zapotřebí snížit dávky inzulínu a/nebo jiných hypoglykemických léčivých přípravků.

Před zahájením léčby mekaserminem se doporučuje u všech pacientů provést echokardiografické vyšetření. Po ukončení léčby se má provést kontrolní echokardiografie. U pacientů s abnormálním nálezem v echokardiogramu nebo s příznaky kardiovaskulárního onemocnění se musí pravidelně provádět kontrolní echokardiografické vyšetření.

V souvislosti s použitím tohoto léčivého přípravku byla hlášena hypertrofie lymfoidní tkáně (např. tonzil), spojená s komplikacemi, jako je chrápání, spánkové apnoe a chronické efuze ze středouší. Pacienty je třeba pravidelně sledovat, zda se u nich neobjevují klinické příznaky, a případně vyloučit tyto potenciální komplikace nebo zahájit vhodnou léčbu.

U pacientů léčených mekaserminem byly hlášeny intrakraniální hypertenze (IH) s papiloedémem, změnami vidění, bolestí hlavy, nauzeou a/nebo zvracením, stejně jako u pacientů léčených terapeutickými dávkami GH. Známky a příznaky související s IH vymizely po přerušení podávání tohoto přípravku. Na počátku léčby mekaserminem, pravidelně v jejím průběhu a při výskytu klinických příznaků se doporučuje provést funduskopické vyšetření.

U pacientů s rychlým růstem se může objevit sklouznutí hlavice femorální epifyzy (s potenciálem vést k avaskulární nekróze) a progresi skoliózy. Tyto stavy a další známky a příznaky, o nichž je známo, že obecně souvisejí s léčbou GH, je nutno sledovat i během léčby mekaserminem. Je nutno vyšetřit všechny pacienty, u nichž se objeví kulhání nebo kteří si stěžují na bolest v koleni nebo kyčli.

V postmarketingových zkušenostech u pacientů léčených přípravkem INCRELEX jsou hlášeny případy přecitlivělosti, kopřivky, svědění a zarudnutí. Tyto byly pozorovány jako systémové a/nebo lokální v místě injekce. Byl hlášen malý počet případů svědčících pro anafylaxi vyžadující hospitalizaci. Rodiče i pacienty je nutno poučit o tom, že se tyto reakce mohou vyskytnout a že v případě, že se vyskytnou systémové alergické reakce, je nutno přerušit léčbu a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

Léčba se má znovu zvážit, pokud po roce zůstává pacient bez odpovědi.

Pacienti s alergickou reakcí na injekci IGF-1, pacienti s neobvykle vysokou hladinou IGF-1 v krvi po injekci nebo pacienti bez růstové odezvy bez zjištěné příčiny mohou mít reakci protilátek na injikovaný IGF-1. Ta může být způsobena tvorbou protilátek proti IGF-1 typu IgE, přetrvávajících protilátek nebo neutralizujících protilátek. V takových případech se má zvážit testování protilátek.

#### Pomocné látky

INCRELEX obsahuje 9 mg/ml benzylalkoholu jako konzervační látku.

Benzylalkohol může způsobit toxické reakce a anafylaktoidní reakce u kojenců a dětí do tří let.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Možná bude nutné snížit dávky inzulínu a/nebo jiných hypoglykemických léčivých přípravků (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

U všech žen v plodném věku je před zahájením léčby mekaserminem vhodné ujistit se o negativitě těhotenského testu. U všech žen v plodném věku je také během léčby doporučeno používat vhodnou antikoncepci.

#### Těhotenství

O podávání mekaserminu těhotným ženám nejsou žádné informace nebo jen omezené množství informací.

Studie na zvířatech jsou nedostačující s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidské pacienty není známo.

Tento léčivý přípravek se nesmí používat během těhotenství.

#### Kojení

Kojení v průběhu podávání přípravku INCRELEX se nedoporučuje, protože není dostatek údajů o vylučování mekaserminu do lidského mateřského mléka.

### Fertilita

U potkanů byla provedena s mekaserminem teratologická studie bez účinku na plod až do dávky 16 mg/kg (20 násobek maximální doporučené dávky pro člověka (maximum recommended human dose – MRHD) založený na velikosti tělesného povrchu) a teratologická studie u králíků bez účinku na plod při dávce 0,5 mg/kg (2 násobek MRHD založený na velikosti tělesného povrchu). U potkanů nemá mekasermin žádný vliv na fertilitu při použití intravenózních dávek 0,25; 1 a 4 mg/den (až do 4 násobku klinické expozice s MRHD založené na AUC).

Účinky mekaserminu na nenarozené děti nebyly studovány. Proto nejsou dostatečná medicínská data ke stanovení, zda existují závažná rizika pro plod. Studie s mekaserminem nebyly provedeny u kojících matek. INCRELEX se nesmí podávat těhotným a kojícím ženám. Negativní těhotenský test a používání vhodné antikoncepce je nutné u všech premenopauzálních žen používajících INCRELEX.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

V případě hypoglykemické epizody může mít INCRELEX výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Hypoglykemie je velmi častým nežádoucím účinkem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Údaje o nežádoucích účincích byly převzaty celkem od 413 pacientů klinické studie s IGFD, včetně 92 pacientů s těžkou primární IGFD. Údaje byly získávány také z post-marketingových zdrojů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v rámci klinických studií byly bolest hlavy (44 %), hypoglykemie (28 %), zvracení (26 %), hypertrofie v místě vpichu injekce (17 %) a otitis media (17 %).

Intrakraniální hypertenze/zvýšený intrakraniální tlak se objevily u 0,96 % pacientů z klinických studií a u nově léčených osob ve věku 7 – 9 let.

Během klinických studií v jiných indikacích čítajících přibližně 300 pacientů bylo obdrženo hlášení lokální a/nebo systémové hypersenzitivity u 8 % pacientů. Systémová hypersenzitivita byla také hlášena z post-marketingového použití, některé z těchto případů svědčily o anafylaxi. V rámci post-marketingového použití byly hlášeny také místní alergické reakce.

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky na mekasermin. Žádný útlum růstu nebyl pozorován jako následek rozvoje protilátek.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) nežádoucí reakce, ke kterým došlo při klinických studiích. V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti. Další nežádoucí účinky byly zjištěny při poregistračním použití přípravku INCRELEX. Jelikož jsou tyto reakce hlášeny dobrovolně z populace o neurčité velikosti, není možné spolehlivě určit jejich frekvenci (není známo).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

| <b>Klasifikace orgánového systému</b> | <b>Reakce hlášené v klinických studiích</b> | <b>Reakce hlášené z post-marketingového prostředí</b>                               |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému   | <u>Časté</u> : hypertrofie thymu            |                                                                                     |
| Poruchy imunitního systému            |                                             | <u>Není známo</u> : systémová hypersenzitivita (anafylaxe, generalizovaná kopřivka, |

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | angioedém, dyspnoe), lokální alergická reakce v místě vpichu (svědění, kopřivka). |
| Poruchy metabolismu a výživy                                            | <u>Velmi časté:</u> hypoglykemie<br><u>Časté:</u> hypoglykemický záchvat, hyperglykemie,                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |
| Psychiatrické poruchy                                                   | <u>Méně časté:</u> deprese, nervozita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                   |
| Poruchy nervového systému                                               | <u>Velmi časté:</u> bolest hlavy<br><u>Časté:</u> křeče, závrať, třes<br><u>Méně časté:</u> Benigní intrakraniální hypertenze                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                   |
| Poruchy zraku                                                           | <u>Časté:</u> papilodém                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                   |
| Poruchy ucha a labyrintu                                                | <u>Velmi časté:</u> Otitis media,<br><u>Časté:</u> nedoslýchavost, bolest ucha, výpotek ve středním uchu                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |
| Srdeční poruchy                                                         | <u>Časté:</u> srdeční šelest, tachykardie<br><u>Méně časté:</u> kardiomegalie, ventrikulární hypertrofie, mitrální insuficience, trikuspidální insuficience                                                                                                                                                                                                 |                                                                                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy                              | <u>Časté:</u> syndrom spánkového apnoe, adenoidní hypertrofie, tonsilární hypertrofie, chrápání, syndrom spánkové apnoe                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                   |
| Gastrointestinální poruchy                                              | <u>Velmi časté:</u> zvracení, bolest v horní části břicha<br><u>Časté:</u> bolest břicha                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                                           | <u>Časté:</u> hypertrofie kůže, abnormální struktura vlasu                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <u>Není známo:</u> alopecie                                                       |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně                    | <u>Časté:</u> artralgie, bolest končetin<br><u>Časté:</u> skolióza, myalgie                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                   |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | <u>Časté:</u> Melanocytární névus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Není známo: benigní a maligní novotvary                                           |
| Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu                            | <u>Časté:</u> Gynekomastie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |
| Celkové poruchy a reakce v místě podání                                 | <u>Velmi časté:</u> Hypertrofie v místě vpichu, tvorba modřin v místě vpichu<br><u>Časté:</u> Bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, zatvrdnutí v místě vpichu, krvácení v místě vpichu, podráždění v místě vpichu<br><u>Méně časté:</u> Vyrážka v místě vpichu, otok v místě vpichu, lipohypertrofie |                                                                                   |
| Laboratorní a funkční vyšetření                                         | <u>Méně časté:</u> Zvýšení tělesné hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                   |
| Chirurgické a léčebné postupy                                           | <u>Časté:</u> Zavedení ušní trubice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                   |

#### Popis vybraných nežádoucích reakcí

### Novotvary

U dětí a dospívajících, kteří byli léčeni přípravkem INCRELEX, byly po uvedení na trh hlášeny benigní a maligní novotvary. Tyto případy představovaly řadu různých malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které se u dětí obvykle nevyskytují (viz body 4.4 a 4.3).

### Systémová/lokální hypersenzitivita

#### Klinické studie

Během klinických studií v jiných indikacích (čítajících přibližně 300 pacientů) bylo obdrženo hlášení lokální a/nebo systémové hypersenzitivity u 8 % pacientů. Všechny případy byly mírné nebo středně závažné a žádný nebyl závažný.

#### Post-marketingové hlášení

Systémová hypersenzitivita zahrnovala příznaky jako anafylaxe, generalizovaná kopřivka, angioedém a dyspnoe. Tyto příznaky v těchto případech poukazyvaly na anafylaxi včetně kopřivky, angioedému a dyspnoe. Někteří pacienti vyžadovali hospitalizaci. Při opakovaném podání se příznaky neobjevily znovu u všech pacientů. Byly hlášeny také lokální alergické reakce v místě vpichu. Obvykle se jednalo o svědění a kopřivku.

### Hypoglykemie

Ze 115 subjektů (28 %), kteří měli jednu nebo více epizod hypoglykemie, 6 subjektů prodělalo hypoglykemický záchvat, který se vyskytl jednou nebo vícekrát. Symptomatické hypoglykémii se zpravidla zabránilo, pokud pacient krátce před nebo po podání přípravku INCRELEX snědl jídlo nebo svačinu.

### Hypertrofie místa vpichu

Tato reakce se objevila u 71 (17 %) subjektů z klinických studií a byla obecně spojena s nesprávným způsobem měnění místa vpichu. Pokud se injekce správně rozptýlily, tento stav vymizel.

### Hypertrofie tonzil

Toto bylo zaznamenáno u 38 (9 %) subjektů, zejména v prvním nebo druhém roce léčby, s menším nárůstem tonziliární tkáně v následujících letech.

### Chrápání

Chrápání se většinou objevilo obvykle v prvním roce léčby, bylo hlášeno u 30 subjektů (7 %).

### Intrakraniální hypertenze/zvýšený intrakraniální tlak

U čtyř subjektů (0,96%) se objevila intrakraniální hypertenze; u dvou subjektů byla léčba přípravkem INCRELEX přerušena a již nebyla obnovena; u dvou subjektů se po opětovném nasazení přípravku INCRELEX ve snížené dávce příhoda neobjevila. Všechny čtyři subjekty se z nežádoucího účinku zotavily bez následků.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Akutní předávkování může způsobit hypoglykémii. Léčba akutního předávkování mekaserminem má být zaměřena na zmírnění vlivu hypoglykemie. Má se podat orálně glukóza nebo jídlo. Pokud při předávkování dojde ke ztrátě vědomí, pravděpodobně bude zapotřebí podat intravenózně glukózu nebo parenterálně glukagon, aby se odstranily účinky hypoglykémie.

Při dlouhodobém předávkování se mohou objevit známky a příznaky akromegalie a gigantismu. Předávkování může vést k suprafyziologickým hladinám IGF-1 a může zvýšit riziko benigního a maligního novotvaru.



V případě akutního nebo chronického předávkování musí být podávání přípravku INCRELEX okamžitě přerušeno. Pokud se INCRELEX znovu nasadí, dávka nesmí překročit doporučenou denní dávku (viz bod 4.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony hypofýzy a hypotalamu a jejich analoga, somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC03

Mekasermin je lidskému inzulinu podobný růstový faktor 1 (rhIGF-1), vyrobený technologií rekombinantní DNA. IGF-1 se skládá ze 70 aminokyselin v jednom řetězci se třemi intramolekulárními disulfidovými můstky a jeho molekulová hmotnost je 7649 daltonů. Pořadí aminokyselin v produktu je identické s pořadím aminokyselin v endogenním lidském IGF-1. Protein rhIGF-1 je syntetizován v bakteriích (*E. coli*), které byly modifikovány přidáním genu lidského IGF-1.

#### Mechanismus účinku

Inzulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1) je hlavním hormonálním mediátorem tělesného růstu. Za normálních okolností se růstový hormon (GH) váže na svůj receptor v játrech a v dalších tkáních a stimuluje syntézu nebo sekreci IGF-1. V cílové tkáni je působením IGF-1 aktivován receptor IGF-1 typu 1, který je homologní s receptorem inzulinu, což vede k intracelulární signalizaci, která stimuluje více procesů vedoucích k tělesnému růstu. Metabolické účinky IGF-1 jsou zčásti směřovány na stimulaci absorpce glukózy, mastných kyselin a aminokyselin tak, aby metabolismus podporoval rostoucí tkáň.

#### Farmakodynamické účinky

U endogenního lidského IGF-1 byly demonstrovány následující účinky:

##### Růst tkání

K růstu skeletu dochází v epifyzárních ploténkách na koncích rostoucí kosti. Růst a metabolismus buněk epifyzárních plotének je přímo stimulován GH a IGF-1.

Růst orgánů: Léčba potkanů s deficitem IGF-1 pomocí rhIGF-1 způsobuje růst celého těla i orgánů.

Růst buněk: Receptory IGF-1 jsou přítomny ve většině typů buněk a tkání. IGF-1 má mitogenní aktivitu vedoucí ke zvýšení počtu tělesných buněk.

##### Metabolismus sacharidů

IGF-1 potlačuje produkci glukózy v játrech, stimuluje využití periferní glukózy a může snižovat hladinu glukózy v krvi a způsobovat hypoglykémii.

IGF-1 potlačuje sekreci inzulinu.

##### Metabolismus kostí a minerálů

Cirkulující IGF-1 hraje důležitou roli při získávání a udržování kostní hmoty. IGF-1 zvyšuje hustotu kostní tkáně.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek INCRELEX byl testován v pěti klinických studiích (4 otevřených a 1 dvojitě zaslepené, kontrolované placebem). 92 pediatrickým subjektům se závažnou primární IGFD byly podkožně aplikovány dávky mekaserminu, všeobecně v rozsahu od 60 do 120 µg/kg dvakrát denně (BID). Pacienti byli zahrnuti do studií na základě extrémně malé tělesné výšky, pomalého růstu, nízké koncentrace IGF-1 v séru a normální sekrece GH. Osmdesát tři (83) z 92 pacientů bylo při vstupu do studie přípravkem INCRELEX léčeno nově a 81 pacientů dokončilo alespoň jeden rok léčby přípravkem INCRELEX. Vstupní hodnoty 81 pacientů vyhodnocovaných v analýzách primární a sekundární účinnosti v kombinovaných studiích byly následující (průměr ± SD): chronologický věk (let):  $6,8 \pm 3,8$ ; rozmezí věku (roky) 1,7 – 17,5; výška (cm):  $84,1 \pm 15,8$ ; skóre odchylky od standardní výšky (SDS):  $-6,9 \pm 1,8$ ; rychlost růstu (cm/rok):  $2,6 \pm 1,7$ ; SDS rychlosti růstu:  $-3,4 \pm 1,6$ ; IGF-1

(ng/ml):  $24,5 \pm 27,9$ ; SDS IGF-1:  $-4,2 \pm 2,0$ ; a kostní věk (roky):  $3,8 \pm 2,8$ . Z těchto mělo 72 (89 %) fenotyp podobný Laronovu syndromu; 7 (9 %) mělo delecí genu GH a 1 (1 %) měl neutralizující protilátky proti GH a 1 (1%) měl izolovanou genetickou nedostatečnost GH. Čtyřicetšest (57%) těchto subjektů bylo pohlaví mužského; 66 (81 %) subjektů byli běloši. Sedmdesátčtyři (91%) subjektů bylo při vstupu do studie v prepubertálním věku.

Roční výsledky rychlosti růstu, SDS rychlosti růstu a SDS výšky až do 8 let uvádí Tabulka 2. Údaje o rychlosti růstu před léčbou byly k dispozici u 75 subjektů. Rychlost růstu v daném roce léčby byla po dokončení daného roku léčby porovnávána párovými t-testy s rychlostí růstu stejného subjektu před léčbou. Rychlosti růstu v letech 2 až 8 zůstaly statisticky vyšší než výchozí hodnoty. U 21 nově léčených subjektů s výškou blízkou dospělé osobě byl průměr ( $\pm$ SD) rozdílu mezi dosaženým nárůstem výšky a očekávaným dle Laron přibližně 13 cm ( $\pm$ 8 cm) po průměrně 11 letech léčby.

**Tabulka 2: Roční výsledný růst podle počtu let léčby přípravkem INCRELEX**

|                                       | Pre-Tx     | 1. rok     | 2. rok     | 3. rok     | 4. rok     | 5. rok     | 6. rok     | 7. rok     | 8. rok     |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Rychlost růstu (cm/rok)</b>        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| N                                     | 75         | 75         | 63         | 62         | 60         | 53         | 39         | 25         | 19         |
| Průměr (SD)                           | 2,6 (1,7)  | 8,0 (2,3)  | 5,9 (1,7)  | 5,5 (1,8)  | 5,2 (1,5)  | 4,9 (1,5)  | 4,8 (1,4)  | 4,3 (1,5)  | 4,4 (1,5)  |
| Průměr (SD) změny oproti Pre-Tx       |            | +5,4 (2,6) | +3,2 (2,6) | +2,8 (2,4) | +2,5 (2,5) | +2,1 (2,1) | +1,9 (2,1) | +1,4 (2,2) | +1,3 (2,8) |
| P-hodnota pro změnu oproti Pre-Tx [1] |            | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | 0,0042     | 0,0486     |
| <b>SDS rychlosti růstu</b>            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| N                                     | 75         | 75         | 62         | 62         | 58         | 50         | 37         | 22         | 15         |
| Průměr (SD)                           | -3,4 (1,6) | 1,7 (2,8)  | -0,0 (1,7) | -0,1 (1,9) | -0,2 (1,9) | -0,3 (1,7) | -0,2 (1,6) | -0,5 (1,7) | -0,2 (1,6) |
| Průměr (SD) změny oproti Pre-Tx       |            | +5,2 (2,9) | +3,4 (2,4) | +3,3 (2,3) | +3,2 (2,1) | +3,2 (2,1) | +3,3 (2,0) | +3,0 (2,1) | +3,3 (2,7) |
| P-hodnota pro změnu oproti Pre-Tx [1] |            | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | 0,0001     | 0,0003     |
| <b>SDS výšky</b>                      |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| N                                     | 81         | 81         | 67         | 66         | 64         | 57         | 41         | 26         | 19         |
| Průměr (SD)                           | -6,9 (1,8) | -6,1 (1,8) | -5,6 (1,7) | -5,3 (1,7) | -5,1 (1,7) | -5,0 (1,7) | -4,9 (1,6) | -4,9 (1,7) | -5,1 (1,7) |
| Průměr (SD) změny oproti Pre-Tx       |            | +0,8 (0,6) | +1,2 (0,9) | +1,4 (1,1) | +1,6 (1,2) | +1,6 (1,3) | +1,8 (1,1) | +1,7 (1,0) | +1,7 (1,0) |
| P-hodnota pro změnu oproti Pre-Tx [1] |            | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | 0,0001     | <0,0001    |

Pre-Tx = před léčbou; SD = standardní odchylka; SDS = skóre standardní odchylky

[1] P-hodnoty pro srovnání s hodnotami Pre-Tx byly vypočítány pomocí párových t-testů.

U subjektů s dostupnými údaji o kostním věku po dobu nejméně 6 let od zahájení léčby bylo průměrné zvýšení v kostním věku srovnatelné s průměrným zvýšením v chronologickém věku; u těchto subjektů se kostní věk blízký chronologickému věku nejevil jako klinicky signifikantní výhoda.

Účinnost je závislá na dávce. Dávka 120  $\mu$ g/kg podávaná subkutánně (s.c.) a 2x denně byla spojována s největší odpovědí růstu.

Ze všech subjektů zahrnutých do hodnocení bezpečnosti (n=92), byl u 83 % subjektů hlášen alespoň jeden nežádoucí účinek v průběhu trvání studií. V průběhu studií se nevyskytlo žádné úmrtí. Žádný ze subjektů nepřerušil účast ve studii z důvodu nežádoucích účinků.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie a je třeba klást dostatečnou pozornost na jídlo ve vztahu k podávání.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. „podmíněného schválení“.

Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku.

Evropská léková agentura každoročně vyhodnotí nové informace o tomto přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absolutní subkutánní biologická dostupnost mekaserminu nebyla u subjektů se závažnou primární IGFD stanovena. Biologická dostupnost mekaserminu po subkutánním podání u zdravých subjektů byla hlášena jako přibližně 100 %.

### Distribuce

V krvi se IGF-1 váže na šest vazebných bílkovin IGF (IGFBP), s přibližně 80 % vazbou jako komplex s IGFBP-3 a podjednotkou IGF labilní na kyseliny. Koncentrace IGFBP-3 je u subjektů se závažnou primární IGFD snižena, což má za následek zvýšenou clearanci IGF-1 u těchto subjektů v porovnání se zdravými subjekty. Celkový distribuční objem IGF-1 (průměr  $\pm$  SD) po podkožním podání přípravku INCRELEX u 12 subjektů se závažnou primární IGFD je odhadován na 0,257 ( $\pm$  0,073) l/kg při dávce mekaserminu 0,045 mg/kg a předpokládá se, že při vyšší dávce mekaserminu bude vyšší. O koncentraci volného IGF-1 po podání přípravku INCRELEX jsou k dispozici pouze omezené údaje.

### Biotransformace

Bylo prokázáno, že IGF-1 je metabolizován v játrech i v ledvinách.

### Eliminace

Průměrná odhadovaná hodnota eliminačního poločasu  $t_{1/2}$  celkového IGF-1 po jednorázovém podkožním podání 0,12 mg/kg u tří pediatrických subjektů se závažnou primární IGFD je 5,8 hodin. Clearance celkového IGF-1 je nepřímo úměrná sérové koncentraci IGFBP-3 a odhadovaná systémová clearance celkového IGF-1 (CL/F) je 0,04 l/h/kg při 3 mg/l IGFBP-3 u 12 subjektů.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku INCRELEX u subjektů starších 65 let nebyly zjišťovány.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti přípravku INCRELEX u subjektů mladších 12 let nebyly zjišťovány.

#### Pohlaví

U dospívajících s primární IGFD a u zdravých dospělých nebyly ve farmakokinetice přípravku INCRELEX žádné zjevné rozdíly mezi muži a ženami.

#### Rasa

K dispozici nejsou žádné údaje.

#### Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné klinické studie s dětmi s poruchou funkce ledvin.

#### Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie ke zjištění vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku mekaserminu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, a pravděpodobně důležité pro klinické použití, byly následující:

#### Reprodukční toxicita

Byla studována reprodukční toxicita u potkanů a králíků po intravenózním podávání, nikoli po subkutánním (normální klinický způsob podání). Tyto studie neprokázaly přímý ani nepřímý škodlivý vliv na fertilitu a březost, ale v důsledku odlišného způsobu podání je relevance těchto nálezů nejasná. Placentální přenos mekaserminu nebyl studován.

#### Karcinogenní potenciál

Mekasermin byl podáván subkutánně u potkanů Sprague Dawley v dávkách 0; 0,25; 1; 4 a 10 mg/kg/den po dobu 2 let. U potkaních samců při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších ( $\geq 1$  násobek klinické expozice s maximální doporučenou humánní dávkou [MRHD] podle AUC) a u potkaních samic při všech úrovních dávek ( $\geq 0,3$  násobek klinické expozice MRHD podle AUC) byl pozorován zvýšený výskyt adrenální medulární hyperplazie a feochromocytomu.

Zvýšený výskyt keratoakantomu pokožky byl pozorován u potkaních samců při dávkách 4 a 10 mg/kg/den ( $\geq$  čtyřnásobek expozice MRHD podle AUC). Zvýšený výskyt karcinomu mléčné žlázy u potkaních samců i samic byl pozorován u zvířat, jimž byly podávány dávky 10 mg/kg/den (sedminásobek expozice MRHD podle AUC). Ve studiích karcinogeneze byla pozorována mimořádná mortalita v důsledku hypoglykemie navozené IGF-1.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol  
Chlorid sodný  
Polysorbát 20  
Ledová kyselina octová  
Natrium-acetát  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

#### Po otevření

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po dobu 30 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska se léčivý přípravek po otevření může uchovávat maximálně 30 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5ml injekční lahvička (sklo třídy I) uzavřená zátkou (chlorbutyl/izopren) a těsnicím uzávěrem (barevný plast).

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml roztoku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

INCRELEX se dodává jako vícedávkový roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/07/402/001

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. srpna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 16. června 2017

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A  
VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT  
POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI  
PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Švýcarsko

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí při uvedení na trh zajistit, aby všichni lékaři, u nichž se předpokládá, že mohou předepisovat INCRELEX, dostali „informační balíček pro lékaře“, obsahující následující:

- Informace o přípravku

- Informace o přípravku INCRELEX pro lékaře (informační karta, návod k dávkování a kalkulačka pro výpočet dávkování)
- Informační balíček pro pacienty

Informace o přípravku INCRELEX pro lékaře mají obsahovat následující klíčové pokyny:

- Zdokumentování diagnostiky závažného primárního deficitu IGF-1.
- Poučení pro rodiče o známkách, příznacích a léčbě hypoglykemie včetně injekční aplikace glukagonu.
- Rady rodičům ohledně přínosu přípravku INCRELEX oproti zvýšenému riziku benigních a maligních novotvarů.
- INCRELEX je kontraindikován v případě **aktivních nebo suspektních novotvarů nebo jakéhokoli stavu nebo anamnézy, která zvyšuje riziko benigních nebo maligních novotvarů**, a pokud by se objevily známky novotvarů, má být léčba rozhodně přerušena.
- Zdokumentování vyhodnocení anamnézy pacienta a rizikových faktorů pro malignitu, aby se zajistilo vyloučení kontraindikací.
- Informace pro rodiče o tom, že by měli sledovat vývoj jakéhokoli nového růstu nebo známek a příznaků potenciálně souvisejících s benigním nebo maligním novotvarem a v případě podezření neprodleně informovat příslušného zdravotnického pracovníka.
- Aby se zabránilo předávkování, je třeba přísně dodržovat pokyny a řešit jakékoli účinky předávkování ukončením léčby nebo snížením dávky.
- Pacienty je třeba pravidelně otorhinolaryngologicky vyšetřovat, zda se u nich neobjevují klinické příznaky, a případně vyloučit potenciální komplikace nebo zahájit vhodnou léčbu.
- Je nutno provést běžné funduskopické vyšetření před zahájením léčby a pravidelně během ní nebo při výskytu klinických příznaků.
- U pacientů s rychlým růstem se může objevit sklouznutí hlavičky femorální epifyzy a progresse skoliózy. Tyto stavy je třeba v průběhu léčby přípravkem INCRELEX sledovat.
- Rodiče i pacienty je nutno poučit o tom, že se systémové alergické reakce mohou vyskytnout a že v případě jejich výskytu je nutno přerušit léčbu a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.
- Informace o odběru vzorků pro vyšetření imunogenicity.

Informace o přípravku INCRELEX pro pacienty mají obsahovat následující informace:

- INCRELEX se má podávat krátce po jídle nebo před jídlem, protože může způsobovat hypoglykemické stavy podobně jako inzulin.
- Známky a příznaky hypoglykemie. Instrukce k léčbě hypoglykemie. Rodiče a pečující osoby musí dítěti trvale zajistit možnost podání cukru. Instrukce k podávání glukagonu v případě výskytu závažné hypoglykemie.
- INCRELEX se nesmí podávat, pokud pacient není schopen z jakéhokoli důvodu jíst. Dávka přípravku INCRELEX se nikdy nesmí zdvojnásobit jako náhrada za jednu nebo dvě vynechané dávky.
- Pacienti se musí vyhýbat jakýmkoli rizikovým činnostem (tj. namáhavé tělesné aktivitě) 2-3 hodiny po aplikaci dávky, a to zejména na začátku léčby přípravkem INCRELEX, dokud nebude zjištěna dobře tolerovaná dávka přípravku INCRELEX.
- Pacienti nebo rodiče mají neprodleně informovat příslušného zdravotnického pracovníka, jakmile vznikne podezření, že se u pacienta rozvíjí benigní nebo maligní novotvar.
- Instrukce ohledně změn místa vpichu při každé injekci, aby se zamezilo vzniku lipohypertrofie.
- Instrukce k ohlášení vzniku nebo zhoršení chrápání, které může indikovat zvětšení mandlí a/nebo adenoidů po zahájení léčby přípravkem INCRELEX.
- Instrukce k ohlášení výskytu závažné bolesti hlavy, rozostřeného vidění a související nevolnosti a zvracení svému lékaři.
- Instrukce k ohlášení výskytu kulhání nebo bolesti v kyčli nebo koleni, aby bylo možno provést klasifikační vyšetření.



Kromě toho bude balíček obsahovat návod k dávkování a kalkulačku pro výpočet dávkování k použití pro lékaře a pacienty; tyto pomůcky budou obsahovat informace o individuální eskalaci dávky se současnou minimalizací rizika medikačních chyb a vzniku hypoglykemie.

#### **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| Popis                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Termín splnění                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): za účelem vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti mekasertinu, zahájená v rané fázi dětství a pokračující až do dospělosti. MAH provede neintervenční studii bezpečnosti (Global Increlex Patient Registry) a předloží její výsledky | N/A, roční zprávy ze studie budou předloženy době výročního hodnocení |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

INCRELEX 10 mg/ml injekční roztok  
mecaserminum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje mecaserminum 10 mg.  
Jedna injekční lahvička obsahuje mecaserminum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocnými látkami jsou: benzylalkohol, chlorid sodný, polysorbát 20, ledová kyselina octová, natrium-acetát a voda pro injekci.  
Viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok.  
Jedna injekční lahvička na více použití, 4 ml.  
40 mg/4 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Použijte do 30 dnů po prvním otevření.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/402/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

INCRELEX

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTKÁCH BALENÍ K BEZPROSTŘEDNÍMU POUŽITÍ**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

INCRELEX 10 mg/ml injekce  
mecaserminum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

40 mg/4 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **INCRELEX 10 mg/ml injekční roztok** mecaserminum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je INCRELEX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete INCRELEX používat
3. Jak se INCRELEX používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak INCRELEX uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je INCRELEX a k čemu se používá**

- INCRELEX je kapalina obsahující růstový faktor-1 podobný lidskému inzulinu (IGF-1), který je podobný IGF-1 produkovanému v lidském těle.
- používá se k léčbě dětí nebo dospívajících, kteří jsou na svůj věk velmi malí, protože jejich tělo nedokáže vyrobit dostatek IGF-1. Tento stav se nazývá primární deficeience IGF-1.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete INCRELEX používat**

##### **Nepoužívejte INCRELEX**

- Jestliže máte v současné době jakýkoli nádor nebo růst, buď rakovinný nebo nerakovinný
- jestliže jste v minulosti měl(a) rakovinu
- jestliže máte jakékoli stavy, který mohou zvyšovat riziko rakoviny
- jestliže jste alergický(á) na mekasermin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- u nedonošených ani donošených novorozenců, protože obsahuje benzylalkohol.

##### **Upozornění a opatření**

U dětí a dospívajících léčených přípravkem INCRELEX existuje zvýšené riziko nádorů a růstů (rakovinných i nerakovinných). Pokud se během léčby nebo po léčbě objeví nový růst, změna na kůži nebo jakýkoli neočekávaný příznak, okamžitě vyhledejte lékaře, protože mekasermin může hrát roli při rozvoji rakoviny.

Před použitím přípravku INCRELEX se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte křivou páteř (skoliózu). Vývoj skoliózy musí být u Vás monitorován.
- jestliže se u Vás objeví kulhání nebo bolest kyčelního nebo kolenního kloubu.



- jestliže máte zvětšené mandle (tonsilární hypertrofii). Pak byste měl(a) chodit na pravidelná vyšetření.
- jestliže máte příznaky zvýšeného tlaku v mozku (intrakraniální hypertenze), například změny vidění, bolesti hlavy, nevolnost a/nebo zvracení, je třeba vyhledat lékaře, který poradí, co dělat.
- jestliže máte lokalizovanou reakci v místě injekce nebo generalizovanou alergickou reakci na přípravek INCRELEX. Vyhledejte co nejrychleji lékaře, pokud máte lokalizovanou vyrážku. Okamžitou lékařskou pomoc vyhledejte, pokud máte generalizovanou alergickou reakci (kopřivku, ztížené dýchání, mdloby nebo kolaps a pocit pacienta, že se celkově necítí dobře).
- jestliže u Vás došlo k ukončení tělesného růstu (růstové ploténky jsou uzavřeny). V takovém případě Vám přípravek INCRELEX nepomůže růst a nemá být používán.

## **Děti mladší 2 let**

Použití tohoto přípravku u dětí mladších 2 let nebylo studováno, a proto se nedoporučuje.

## **Další léčivé přípravky a přípravek INCRELEX**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména, jestliže berete inzulin nebo jiné léky proti diabetu. U těchto léků bude možná nutné upravit dávkování.

## **Těhotenství, kojení a fertilita**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

U všech žen v plodném věku je před zahájením léčby mekaserminem nutný negativní těhotenský test. U všech žen v plodném věku je také během léčby doporučeno používat vhodnou antikoncepci.

Léčbu mekaserminem je třeba přerušit, pokud pacientka otěhotní.

Mekasermin se nesmí podávat kojícím matkám.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Mekasermin může způsobit hypoglykemii (velmi častý nežádoucí účinek, viz bod 4), která může zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože Vaše schopnost soustředit se nebo reagovat může být tímto snížena.

Měl(a) byste se vyhýbat jakýmkoli rizikovým činnostem (tj. řízení apod.) 2-3 hodiny po aplikaci dávky, a to zejména na začátku léčby přípravkem INCRELEX, dokud nebude zjištěna příslušná dávka přípravku INCRELEX, při které nedochází k výskytu nežádoucích účinků, které dělají tyto činnosti rizikovými.

## **INCRELEX obsahuje benzylalkohol a sodík**

INCRELEX obsahuje jako konzervační látku benzylalkohol, který může způsobit toxické reakce a alergické reakce u kojenců a dětí do tří let.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

### **3. Jak se INCRELEX používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů, které Vám sdělil lékař. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo s lékárníkem.

Obvyklá dávka je 0,04 až 0,12 mg/kg hmotnosti pacienta podávaná dvakrát denně. Viz „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

INCRELEX aplikujte injekcí těsně pod kůži pacienta krátce před nebo po jídle nebo svačině, protože může mít podobně jako inzulin hypoglykemický účinek, a tedy může snižovat hladinu cukru v krvi (viz část hypoglykemie v bodě 4). Pokud z nějakého důvodu pacient nemůže jíst, dávku přípravku INCRELEX nepodávejte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Následující dávka má být podána jako obvykle s jídlem nebo svačinou.

INCRELEX aplikujte injekcí těsně pod kůži pacienta na paži, stehně, břicho nebo hýždích. Při každé injekci změňte místo vpichu. Přípravek se nikdy nesmí aplikovat přímo do žíly ani do svalu.

Přípravek INCRELEX používejte pouze tehdy, je-li čirý a bezbarvý.

Léčba mekaserminem je dlouhodobá. Další informace žádejte u lékaře.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku INCRELEX, než jste měl(a)**

Mekasermin, podobně jako inzulin, může snižovat hladinu cukru v krvi (viz hypoglykemie v bodě 4).

Pokud jste injekčně aplikoval(a) více přípravku INCRELEX, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte Vašeho lékaře.

Akutní předávkování může způsobit hypoglykémii (nízký krevní cukr).

Léčba akutního předávkování mekaserminu má být zaměřena na odstranění hypoglykemie. Mají se konzumovat tekutiny nebo potraviny obsahující cukr. Pokud pacient není při vědomí nebo není dostatečně bdělý, aby mohl vypít tekutinu obsahující cukr, může být k odstranění nízké hladiny krevního cukru zapotřebí aplikovat nitrovalovou injekci glukagonu. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak se podává injekce glukagonu.

Při dlouhodobém předávkování může dojít ke zvětšení některých částí těla (např. rukou, chodidel, částí obličeje) nebo k nadměrnému růstu celého těla. Pokud máte podezření na dlouhodobé předávkování, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít INCRELEX**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže dojde k vynechání dávky, nezvyšujte následující dávku jako kompenzaci. Další dávka má být podána jako obvykle, s jídlem nebo svačinou.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat INCRELEX**

Předčasné ukončení léčby přípravkem INCRELEX může zhoršit úspěšnost růstové terapie. Před ukončením léčby se prosím poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento lék nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nejčastější nežádoucí účinky mekaserminu jsou: nízká hladina krevního cukru (hypoglykemie), zvracení, reakce v místě vpichu, bolest hlavy a infekce středního ucha. Byly hlášeny také závažné alergické reakce při léčbě přípravkem INCRELEX. Pokud se u Vás projeví některý z těchto příznaků, řiďte se, prosím, pokyny uvedenými v následujících odstavcích pro danou událost.

##### **Frekvence není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)**

###### Rakovinné a nerakovinné nádory

U pacientů léčených přípravkem INCRELEX bylo hlášeno zvýšení rakovinných i nerakovinných nádorů. Riziko takových nádorů může být vyšší, pokud je INCRELEX používán při jiných stavech, než jaké jsou uvedeny v bodě 1, nebo pokud je použit ve vyšší dávce, než je doporučeno v bodě 3.

###### Závažné alergické reakce (anafylaxe)

Generalizovaná kopřivka, dýchací potíže, závrať, byl hlášen otok tváře a / nebo hrdla po podání mekaserminu. Objeví-li se u Vás závažná alergická reakce, ihned přestaňte přípravek INCRELEX používat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

Byly také hlášeny místní alergické reakce v místě vpichu (svědění, kopřivka).

###### Vypadávání vlasů (alopecie)

Vypadávání vlasů bylo také hlášeno po použití mekaserminu.

##### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)**

###### Nízká hladina krevního cukru (hypoglykemie)

Mekasermin může snižovat hladinu cukru v krvi. Známky nízké hladiny krevního cukru jsou: závrať, únava, neklid, hlad, podrážděnost, poruchy soustředění, pocení, pocit na zvracení a rychlý nebo nepravidelný puls.

Závažná hypoglykemie může způsobit bezvědomí, záchvaty / křeče nebo smrt. Objeví-li se u Vás záchvaty/křeče nebo bezvědomí, ihned přestaňte přípravek INCRELEX používat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

Pokud používáte INCRELEX, musíte vyloučit účast na vysoce rizikových činnostech (jako je namáhavá tělesná činnost) 2 až 3 hodiny po aplikaci injekce přípravku INCRELEX, a to zejména na začátku léčby přípravkem INCRELEX.

Před zahájením léčby přípravkem INCRELEX Vám lékař nebo zdravotní sestra vysvětlí, jak se léčí hypoglykemie. Musíte mít neustále k dispozici zdroj cukru, jako je pomerančový džus, glukózové želé, bonbón nebo mléko pro případ, že se objeví příznaky hypoglykemie. Při závažné hypoglykemii, když nereagujete a nemůžete vypít tekutinu obsahující cukr, je nutno podat injekci glukagonu. Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáže, jak se injekce aplikuje. Glukagon po injekční aplikaci zvyšuje hladinu krevního cukru. Je důležité, abyste měl(a) dobře vyváženou stravu obsahující kromě potravin s obsahem cukru také potraviny s bílkovinami a tuky (např. v mase a sýrech).

Na začátku léčby a dokud nebude stanovena dobře snášená dávka, má být u Vás před každým jídlem sledována hladina cukru (glukózy) v krvi ze špičky prstu. Pokud se objevují časté příznaky hypoglykemie nebo těžké hypoglykemie, sledování hladiny cukru v krvi má pokračovat bez ohledu na příjem potravy a pokud možno i v případě příznaků hypoglykemie.

###### Hypertrofie v místě injekce (zvětšení tkáně v místě injekce) a podlitina

Tomuto lze předejít střídáním místa vpichu při každé injekci (rotace místa vpichu).

#### Zaživací systém

Během léčby mekaserminem se vyskytlo zvracení a bolest v horní části břicha.

#### Infekce

U dětí léčených mekaserminem byly pozorovány infekce středního ucha.

#### Svalová a kosterní soustava

Během léčby mekaserminem se vyskytly bolesti kloubů a končetin.

#### Nervový systém

Během léčby mekaserminem se vyskytly bolesti hlavy.

### **Časté (mohou se objevit u 1 z 10 osob)**

#### Záchvaty

Při léčbě mekaserminem byly pozorovány záchvaty/křeče.

Závratě a třes byly také hlášeny během léčby mekaserminem.

#### Srdeční abnormality

Rychlý srdeční puls a abnormální srdeční ozvy byly hlášeny během léčby mekaserminem.

#### Zvýšený cukr v krvi (hyperglykemie)

Při léčbě mekaserminem bylo také pozorováno zvýšení cukru v krvi.

#### Zvětšené mandle/nosní mandle

Mekasermin může způsobit zvětšení mandlí/nosních mandlí. Některé příznaky zvětšených mandlí/nosních mandlí zahrnují: chrápání, obtížné dýchání nebo polykání, spánkové apnoe (stav, kdy se ve spánku nakrátko zastaví dech) nebo tekutina ve středním uchu a také infekce ucha. Spánkové apnoe mohou způsobovat nepřiměřenou denní ospalost. Pokud Vám tyto příznaky vadí, vyhledejte lékaře. Lékař Vám má pravidelně vyšetřovat mandle / nosní mandle.

#### Zvětšený brzlík

Během léčby mekaserminem bylo pozorováno zvětšení brzlíku (specializovaný orgán imunitního systému).

#### Papiloedem

Lékař nebo optik může v průběhu léčby mekaserminem zaznamenat otok v zadní části oka (z důvodu zvýšeného tlaku v mozku).

#### Nedoslýchavost (ztráta sluchu)

Nedoslýchavost (ztráta sluchu), bolesti uší a tekutina ve středním uchu byly pozorovány v průběhu léčby mekaserminem. Řekněte svému lékaři, pokud se u Vás objeví potíže se sluchem.

#### Zhoršení skoliózy (způsobené rychlým růstem)

Máte-li skoliózu, bude Vás potřeba často kontrolovat na zvýšení zakřivení páteře. Při léčbě mekaserminem byla pozorována bolest svalů .

#### Reprodukční systém

Během léčby mekaserminem bylo pozorováno zvětšení prsů.

#### Zaživací systém

V souvislosti s léčbou mekaserminem se vyskytly bolesti břicha.

#### Změny kůže a vlasů

V souvislosti s léčbou mekaserminem bylo pozorováno ztlustění kůže a abnormální struktura vlasů.

#### Reakce v místě vpichu

Při léčbě přípravkem INCRELEX byly hlášeny reakce zahrnující bolest, podráždění, krvácení, modřiny, červenání a zatvrdnutí. Reakci v místě vpichu lze předejít střídáním místa vpichu při každé injekci (rotace místa vpichu).

#### **Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 osob)**

##### Zvýšený tlak v mozku (intrakraniální hypertenze)

INCRELEX může někdy způsobit dočasné zvýšení tlaku v mozku. Mezi příznaky nitrolební hypertenze mohou patřit změny vidění, bolest hlavy, pocit na zvracení a / nebo zvracení. Okamžitě informujte lékaře, pokud máte některý z těchto příznaků. Váš lékař dokáže zkontrolovat, zda se jedná o intrakraniální hypertenzi. Pokud se opravdu jedná o tento stav, může lékař rozhodnout o dočasném omezení nebo přerušení léčby mekaserminem. Po odeznění příhody je možné opět začít používat mekasermin.

##### Srdeční abnormality

U některých pacientů léčených mekaserminem ukázalo ultrazvukové vyšetření srdce (echokardiogram) zvětšení srdečního svalu. Váš lékař může před léčbou mekaserminem, během ní a po ní provést echokardiografické vyšetření.

##### Reakce v místě vpichu

Při léčbě přípravkem INCRELEX byly hlášeny reakce zahrnující vyrážku, otok a tukové boule. Reakci v místě vpichu se lze vyhnout změnou místa injekce při každém podání (rotace místa vpichu).

##### Zvýšení tělesné hmotnosti

Při léčbě mekaserminem bylo pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti.

Další méně časté nežádoucí účinky pozorované během léčby mekaserminem zahrnovaly deprese, nervozitu.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak INCRELEX uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a štítku vedle značky EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

Po prvním použití lze injekční lahvičku uchovávat maximálně 30 dnů při 2 °C až 8 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co INCRELEX obsahuje**

- Léčivou látkou je mekaserminum. Jeden ml obsahuje mekaserminum 10 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje mekaserminum 40 mg.

- Pomocnými látkami jsou benzylalkohol, chlorid sodný, polysorbát 20, ledová kyselina octová, natrium-acetát a voda pro injekci (viz bod 2 „INCRELEX obsahuje benzylalkohol a sodík“).

### **Jak INCRELEX vypadá a co obsahuje toto balení**

INCRELEX je bezbarvý až bledě žlutý a čirý až mírně opalizující roztok pro injekci dodávaný ve skleněné injekční lahvičce uzavřené zátkou a těsnícím uzávěrem. Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml roztoku.

Velikost balení je jedna injekční lahvička.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### Držitel rozhodnutí o registraci:

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

#### Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

**Italia**  
Esteve Pharmaceuticals SRL  
Tel: +39 345 9214959

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

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

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

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

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

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,  
Ísland**  
Esteve Pharmaceuticals S.A.  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +34 93 446 60 00

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

**Deutschland, Österreich**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Deutschland

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

Tel.: +49 30 338427-100

**Eesti**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**România**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

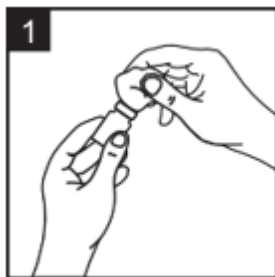
<-----

## NÁVOD K POUŽITÍ

INCRELEX se má podávat pomocí sterilních stříkaček a injekčních jehel na jedno použití, které mohou být poskytnuty lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Stříkačky musí mít vhodnou velikost tak, aby bylo možno předepsanou dávku natáhnout z injekční lahvičky s přiměřenou přesností.

### Příprava dávky

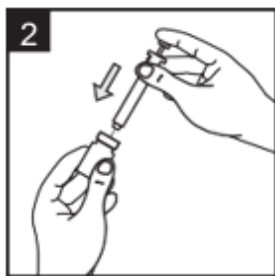
1. Předtím, než přípravek INCRELEX začnete připravovat k injekci, si umyjte ruce.
2. Pro každou dávku použijte novou jehlu a stříkačku na jedno použití. Stříkačky a jehly používejte pouze jednou. Správným způsobem je zlikvidujte do kontejneru na ostré předměty (jakým je kontejner na biologicky nebezpečný odpad), do kontejneru z tvrdého plastu (jakým je láhev na saponát) nebo do kovového kontejneru (jakým je prázdná kovová nádoba). **Nikdy** nepoužívejte stříkačky ani jehly použité jinou osobou.
3. Zkontrolujte kapalinu, zda je čirá a bezbarvá. Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí data použitelnosti (které je uvedeno na obalu za EXP a odpovídá poslednímu dni uvedeného měsíce) ani pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm viditelné částice. Pokud injekční lahvička zmrzne, zlikvidujte ji.  
Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léky, které již nepoužíváte.
4. Jestliže používáte novou injekční lahvičku, sejměte ochranné víčko. Neodstraňujte gumovou zátku.
5. Gumovou zátku v injekční lahvičce otřete tamponem namočeným v alkoholu, abyste zabránili kontaminaci injekční lahvičky choroboplodnými zárodky, které se mohou zavléci při jejím opakovaném používání (viz Obrázek 1).



Obrázek 1: Otřete  
zátku alkoholem

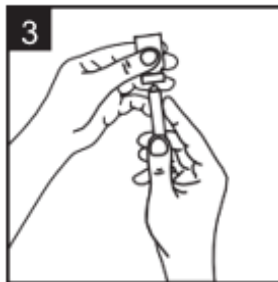


6. Před zasunutím jehly do injekční lahvičky vytáhněte píst a natáhněte do stříkačky vzduch odpovídající předepsané dávce léku. Propíchněte jehlou gumovou zátku injekční lahvičky a zasunutím pístu vytlačte do injekční lahvičky vzduch (viz Obrázek 2).



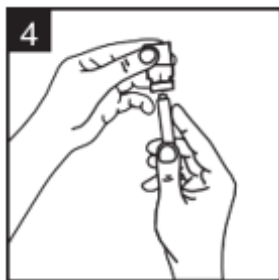
Obrázek 2:  
Vytlačte vzduch  
do stříkačky

7. Ponechte stříkačku v injekční lahvičce a stříkačku i injekční lahvičku obraťte dnem vzhůru. Stříkačku i injekční lahvičku pevně držte (viz Obrázek 3).

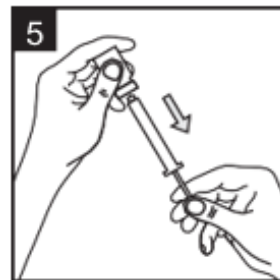


Obrázek 3:  
Příprava k nasátí

8. Ujistěte se, že je hrot jehly ponořený v kapalině (viz Obrázek 4). Zatáhnutím za píst natáhněte do stříkačky správnou dávku (viz Obrázek 5).

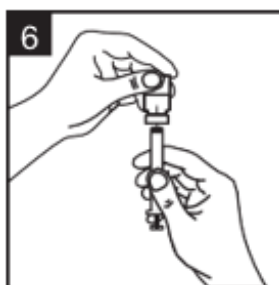


Obrázek 4:  
Hrot v tekutině



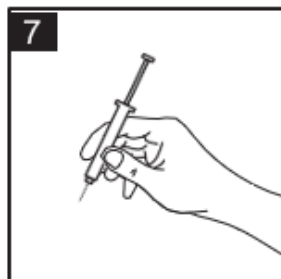
Obrázek 5: Natáhněte  
správnou dávku

9. Před vytažením jehly z injekční lahvičky zkontrolujte, zda ve stříkačce nejsou vzduchové bublinky. Jsou-li ve stříkačce vzduchové bublinky, podržte stříkačku s injekční lahvičkou dnem vzhůru a poklepejte na stěnu stříkačky tak, aby bublinky vystoupaly nahoru. Bublinky vytlačte pomocí pístu a natáhněte správné množství kapaliny tak, abyste ve stříkačce měli správnou dávku (viz Obrázek 6).



Obrázek 6: Odstraňte bubliny  
a doplňte správnou dávku

10. Vytáhněte jehlu z injekční lahvičky a vyměňte ochranný kryt. Jehla se nesmí ničeho dotknout. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce (viz Obrázek 7).



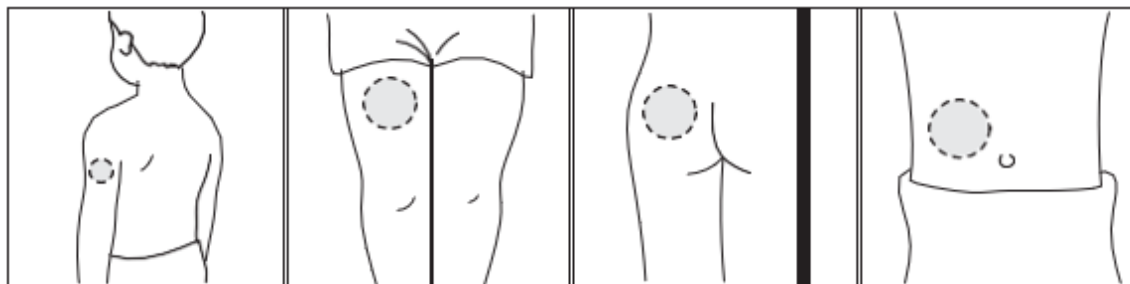
Obrázek 7:  
Připraveno k aplikaci

### **Injekce dávky:**

Injekci přípravku INCRELEX aplikujte podle pokynů lékaře.

Injekci nepodávejte, pokud nejste schopni/schopna přijmout jídlo krátce před injekcí nebo po ní.

1. Vyberte si místo aplikace injekce – na paži, stehně, hýždích nebo břichu (viz níže). Místo vpichu se musí při každé injekci měnit, abyste se vyhnuli tvorbě shluku tukové tkáně pod kůží (lipohypertrofie) způsobené opakovanými injekcemi do stejného místa.



Horní část paže

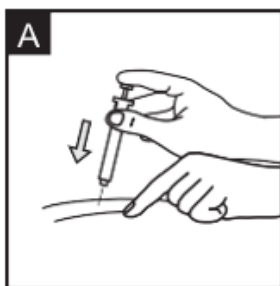
Stehno

Hýždě

Břicho

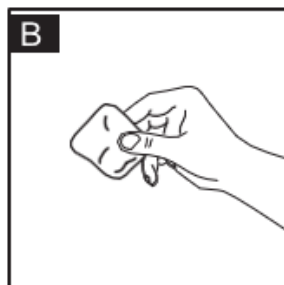
2. Na místě, kde se má provést vpich injekce, očistěte pokožku alkoholem nebo mýdlem a vodou. Před injekcí musí být místo vpichu suché.

3. Pokožku lehce stiskněte. Zaveďte jehlu ve směru, který Vám ukázal lékař. Uvolněte pokožku (viz Obrázek A).



Obrázek A: Zlehka stiskněte kůži a aplikujte podle návodu

4. Pomalu stlačte píst stříkačky úplně dolů a ujistěte se, že jste aplikovali všechnu kapalinu. Vytáhněte jehlu přímo nahoru a místo vpichu jemně na několik sekund stlačte gázou nebo vatovým tamponem. **Místo vpichu netřete** (viz Obrázek B).



Přitiskněte gázu nebo tampon (netřete)

5. Při likvidaci jehly a stříkačky postupujte podle pokynů lékaře. Stříkačku neuzavírejte. Použitá jehla a stříkačka se musí odložit do speciálního kontejneru na ostrý odpad (např. do kontejneru na biologicky nebezpečný odpad), do obalu z tvrdého plastu (např. do lahve od čistícího prostředku) nebo do kovové nádoby (např. do prázdné plechovky od kávy). Tyto nádoby se musí uzavřít a správně zlikvidovat způsobem, jaký Vám lékař popsal.