

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 10 mg di mecasermina.

Ogni fiala contiene 40 mg di mecasermina.

La mecasermina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) umano derivato da DNA ricombinante prodotto in *Escherichia coli*.

Eccipienti:

Un ml contiene 9 mg di alcol benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa, limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento a lungo termine del deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti con grave deficit primario del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGFD primario).

Il IGFD primario grave è definito da:

- SDS per l'altezza $\leq -3,0$ e
- livelli di IGF-1 basali inferiori al 2,5° percentile per età e sesso, e
- sufficienza di ormone della crescita (GH).
- Vanno escluse: forme secondarie di deficit di IGF-1, dovute a malnutrizione, ipotiroidismo o trattamento cronico con dosi farmacologiche di antinfiammatori steroidei.

La forma di IGFD primario grave include pazienti con mutazioni nel recettore del GH (GHR), con alterazioni della via di trasmissione post-GHR e difetti del gene dell'IGF-1; questi soggetti non presentano deficit di GH e quindi si può prevedere che non rispondano adeguatamente al trattamento con GH esogeno. Si consiglia di confermare la diagnosi eseguendo un test di generazione di IGF-1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con INCRELEX deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nella gestione di pazienti con disturbi della crescita.

La dose deve essere individualizzata per ogni paziente. La dose iniziale consigliata di mecasermina è 0,04 mg/kg due volte al giorno tramite iniezione sottocutanea. Se non si verifica alcuna significativa reazione indesiderata correlata al trattamento per almeno una settimana, la dose può essere aumentata con incrementi di 0,04 mg/kg fino alla dose massima di 0,12 mg/kg somministrata due volte al dì. Le dosi superiori a 0,12 mg/kg somministrate due volte al dì non sono state valutate nei bambini affetti da IGFD primario grave.

Se la dose consigliata non è tollerata dal paziente, può essere preso in considerazione un trattamento con dosi inferiori. Il successo del trattamento deve essere valutato sulla base delle velocità di crescita. La dose più bassa che è stata associata ad un aumento significativo della crescita su base individuale è 0,04 mg/kg somministrata due volte al dì.

INCRELEX va somministrato poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino. Se con le dosi consigliate e nonostante un'adeguata assunzione di cibo si manifesta l'ipoglicemia, la dose deve essere ridotta. Se il paziente, per qualsiasi motivo non riesce a mangiare, INCRELEX deve essere sospeso. La dose di mecasemina non deve essere mai aumentata per compensare una o più dosi omesse.

Ad ogni iniezione avvicinare i siti di iniezione.

INCRELEX deve essere somministrato con siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Il volume delle siringhe deve essere abbastanza piccolo da permettere il prelievo della dose dalla fiala con adeguata accuratezza.

L'uso di INCRELEX non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia in questa popolazione (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Somministrazione per via endovenosa.

Neoplasia attiva o sospetta. La terapia deve essere interrotta se si sviluppa un'evidenza di neoplasia.

L'alcol benzilico non deve essere somministrato a bambini prematuri o a neonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I deficit tiroideo e nutrizionale devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con INCRELEX.

INCRELEX non sostituisce il trattamento a base di GH.

INCRELEX non deve essere usato per promuovere la crescita nei pazienti con epifisi saldate.

INCRELEX deve essere somministrato poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino, poiché può avere effetti ipoglicemici insulino-simili. Particolare attenzione va riservata ai bambini piccoli, ai bambini con una storia di ipoglicemia e ai bambini che non assumono il cibo in maniera regolare. I pazienti devono evitare di intraprendere attività ad alto rischio nelle 2-3 ore successive all'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con INCRELEX, finché non viene stabilita una dose ben tollerata di INCRELEX. Se una persona con grave ipoglicemia è priva di conoscenza o incapace di ingerire cibo normalmente, può essere necessaria un'iniezione di glucagone. Le persone con una storia di ipoglicemia grave devono avere il glucagone a disposizione. Al momento della prescrizione iniziale, i medici devono educare i genitori su segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia, inclusa l'iniezione di glucagone.

È possibile che le dosi di insulina e/o di altri agenti ipoglicemici debbano essere ridotte per i soggetti diabetici che usano INCRELEX.

Prima dell'inizio del trattamento con INCRELEX in tutti i pazienti, è consigliato l'ecocardiogramma. Anche i pazienti che terminano il trattamento devono fare un ecocardiogramma. I pazienti con risultati

anormali dell'ecocardiogramma o sintomi cardiovascolari devono essere seguiti regolarmente con procedure ecocardiografiche.

Con l'uso di INCRELEX sono state segnalate ipertrofia del tessuto linfoide (ad esempio, quello tonsillare) associata a complicanze, come ad esempio il russare, l'apnea nel sonno e versamenti cronici a carico dell'orecchio medio. I pazienti devono sottoporsi, periodicamente e all'insorgere di sintomi clinici, alle opportune valutazioni per escludere tali potenziali complicanze o per iniziare l'appropriato trattamento.

Nei pazienti trattati con INCRELEX, così come con la somministrazione terapeutica di GH, sono stati osservati ipertensione intracranica con papilledema, alterazione del visus, cefalea, nausea e/o vomito. I segni e i sintomi associati all'ipertensione intracranica si sono risolti dopo la sospensione del trattamento. L'esame oftalmoscopico è consigliato all'inizio, periodicamente durante la terapia a base di INCRELEX e all'insorgere di sintomi clinici.

Slittamento dell'epifisi della testa del femore e progressione della scoliosi possono verificarsi nei pazienti in rapida crescita. Queste condizioni e altri sintomi e segni noti per essere associati al trattamento con GH in generale devono essere monitorati durante il trattamento con INCRELEX. Occorre valutare attentamente ogni paziente che lamenti la comparsa di claudicatio o dolori all'anca o al ginocchio.

Come per qualsiasi proteina esogena che viene somministrata, possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche. I genitori e i pazienti devono essere informati che tali reazioni sono possibili e che se si verifica una reazione allergica, il trattamento deve essere interrotto e occorre ricorrere prontamente alle cure di un medico.

Il trattamento deve essere riconsiderato se dopo un anno i pazienti continuano ad essere non responsivi.

Le persone che hanno reazioni allergiche all'IGF-1 iniettato, che hanno valori del sangue inaspettatamente alti di IGF-1 dopo l'iniezione, o che non mostrano una risposta nella crescita potrebbero avere una risposta anticorpale all'IGF-1 iniettato. In tali casi, seguire le istruzioni relative al test di screening per gli anticorpi.

INCRELEX contiene 9 mg/ml di alcol benzilico come conservante.

L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattoidi nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per tutte le donne in età fertile, prima del trattamento con INCRELEX sono consigliati test di gravidanza con esito negativo ed educazione alla contraccezione adeguata.

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di mecasemina in donne in gravidanza.

Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

INCRELEX non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

È sconsigliato l'allattamento durante l'assunzione di INCRELEX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. L'ipoglicemia può tuttavia compromettere la capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Un database integrato sulla sicurezza ottenuto da studi clinici contiene dati relativi a 76 soggetti con IGFD primario grave trattati per una durata media di 4,4 anni e corrispondenti a 321 soggetto-anni.

L'ipoglicemia è la reazione avversa al farmaco riportata con maggiore frequenza. Tra i trentasei soggetti (47%) che hanno presentato uno o più episodi di ipoglicemia sono inclusi 4 individui che hanno avuto una crisi ipoglicemica in una o più occasioni. Dei 36 soggetti, 12 (33%) avevano una storia positiva per precedenti episodi di ipoglicemia prima di iniziare il trattamento. La frequenza degli episodi di ipoglicemia è stata più elevata nel primo mese di trattamento e gli episodi sono stati più frequenti nei bambini più piccoli. L'ipoglicemia sintomatica è stata in genere evitata quando è stato consumato un pasto o uno spuntino poco prima o poco dopo la somministrazione di INCRELEX.

L'ipertrofia a livello del sito di iniezione si è verificata in 24 soggetti (32%). Questa reazione è stata generalmente associata all'assenza di un avvicendamento adeguato dei siti di iniezione. Quando le iniezioni sono state distribuite opportunamente avvicendendo i siti di iniezione, tale condizione si è risolta.

L'ipertrofia tonsillare è stata notata in 12 soggetti (16%) e in particolare nei primi 1-2 anni di terapia, con crescita tonsillare più ridotta negli anni successivi.

Il russare, comparso in genere nel corso del primo anno di trattamento, è stato osservato in 17 soggetti (22%).

L'ipoacusia è stata osservata in 15 soggetti (20%).

In tre soggetti (4%) si è verificata ipertensione intracranica. In due soggetti tale evento si è risolto senza interruzione del trattamento con INCRELEX. Il trattamento con INCRELEX è stato sospeso nel terzo soggetto e successivamente ripreso ad una dose minore senza ricomparsa dell'evento. Quattordici soggetti (18%) hanno presentato cefalea considerata correlata al farmaco oggetto dello studio.

Come con tutti i farmaci di natura proteica, alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi a INCRELEX. Gli anticorpi anti-IGF-1 sono stati osservati in 11 su 23 bambini con IGFD primario grave sottoposti a controllo durante il primo anno di terapia. Non è stata tuttavia osservata alcuna conseguenza clinica legata alla presenza di questi anticorpi (ad esempio reazioni allergiche o diminuzione della crescita).

La Tabella 1 contiene le reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$) e quelle comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$) che si sono verificate negli studi clinici e per le quali esiste almeno un ragionevole sospetto di un rapporto di causalità tra la reazione e il trattamento con INCRELEX. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	
	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		Soffio cardiaco, timpanometria anormale, ecocardiogramma anormale, alanina aminotransferasi aumentata*, aspartato aminotransferasi aumentata*, peso aumentato
Patologie cardiache		Cardiomegalia, ipertrofia ventricolare, ipertrofia atriale*, tachicardia, tachicardia parossistica*, insufficienza della valvola mitralica*, insufficienza della valvola tricuspide*
Patologie congenite, familiari e genetiche		Malformazione congenita della mascella, nevo pigmentato*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Ipertrofia del timo	Linfoadenopatia*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Convulsioni, convulsioni febbrili*, ipertensione intracranica benigna, perdita di coscienza*, sindrome dell'apnea da sonno, capogiri, tremore*, sindrome delle gambe senza riposo*
Patologie dell'occhio		Papilledema, acuità visiva ridotta*, miopia*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Ipoacusia	Otorrea, disturbo dell'orecchio*, disturbo dell'orecchio medio*, disturbo della membrana timpanica*, dolore dell'orecchio, congestione dell'orecchio*, fluido nell'orecchio medio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipertrofia tonsillare, russamento	Ipertrofia adenoidea, ipertrofia dei turbinati nasali*, dispnea*, disturbo delle mucose nasali*, ostruzione delle vie aeree*, respirazione anormale*, congestione nasale, respirazione con la bocca

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	
	Molto comune	Comune
Patologie gastrointestinali		Vomito, conati di vomito*, dolore addominale*, dolore addominale superiore*, distensione addominale*, disfagia*
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi*, idronefrosi*, colica renale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ipertrofia cutanea, achrocordon*, anomalia del tessuto pilifero*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, dolore alle estremità, mialgia, scoliosi*, deformità spinale*, alterazione dei tessuti molli*, crampo muscolare*, dolore al fianco*, rigidità muscoloscheletrica*
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Crisi ipoglicemica, iperglicemia, iperlipidemia*, obesità*
Infezioni ed infestazioni		Infezione febbrile*, infezione delle vie respiratorie superiori*, otite media, otite media sierosa, otite media sierosa cronica*, otite esterna*, faringite*, tonsillite, infezione dell'orecchio, candidosi orale*
Procedure mediche e chirurgiche		Adenotonsillectomia*, adenoidectomia, applicazione di tubi transtimpanici
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ipertrofia a livello del sito di iniezione	Iperplasia delle membrane mucose, ipertrofia, dolore al sito di iniezione, contusione nel sito di iniezione, fibrosi nel sito di iniezione*, reazione nel sito di iniezione*, gonfiore del sito di iniezione*, indurimento nel sito di iniezione*, variazioni della pigmentazione nel sito di iniezione*, edema delle mucose*, astenia*, letargia*, dolore riferito al torace*

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	
	Molto comune	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia, cisti ovarica*
Disturbi psichiatrici		Depressione*, paura del sonno, nervosismo, alterazioni del comportamento*, disorientamento*

* = verificatosi in solo 1 soggetto (1%)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Il sovradosaggio acuto può portare a ipoglicemia. Il sovradosaggio per un periodo prolungato può determinare la comparsa di segni e sintomi di acromegalia o gigantismo.

Il trattamento del sovradosaggio acuto di mecaseimina deve essere finalizzato ad alleviare gli effetti ipoglicemizzanti. Deve essere assunto cibo o glucosio per via orale. Se il sovradosaggio causa perdita di conoscenza, è possibile che sia necessaria la somministrazione di glucosio per via endovenosa o di glucagone per via parenterale per invertire gli effetti ipoglicemici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: somatropina e agonisti Codice ATC: H01AC03.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

La mecaseimina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I umano (rhIGF-1) prodotto con tecnologia del DNA ricombinante. L'IGF-1 consta di 70 aminoacidi in una catena singola con tre ponti disolfuro nella molecola e peso molecolare di 7649 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'IGF-1 umano endogeno. La proteina rhIGF-1 è sintetizzata in batteri (*E. coli*), che sono stati modificati tramite l'aggiunta del gene per l'IGF-1 umano.

Il fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) è il principale mediatore ormonale della crescita staturale. In circostanze normali, l'ormone somatotropo (GH) si lega al suo recettore nel fegato e in altri tessuti, stimolando la sintesi/secrezione di IGF-1. Nei tessuti bersaglio il recettore di Tipo 1 dell'IGF-1, che è omologo del recettore dell'insulina, viene attivato dall'IGF-1, portando alla trasduzione intracellulare del segnale che stimola i molteplici processi che portano alla crescita staturale. Le azioni metaboliche dell'IGF-1 sono in parte volte a stimolare l'assorbimento di glucosio, acidi grassi e aminoacidi in modo che il metabolismo possa supportare i tessuti in crescita.

Per l'IGF-1 umano endogeno sono state dimostrate le seguenti azioni:

Crescita dei tessuti

- La crescita dello scheletro avviene nelle cartilagini di accrescimento epifisarie in corrispondenza delle estremità di un osso in crescita. La crescita e il metabolismo delle cellule a livello delle cartilagini epifisarie di accrescimento sono direttamente stimolate dall'ormone somatotropo e dall'IGF-1.
- Crescita degli organi: il trattamento con rhIGF-1 di ratti che presentavano un deficit di IGF-1 ha determinato la crescita del corpo nel suo complesso e degli organi.
- Crescita delle cellule: i recettori dell'IGF-1 sono presenti nella maggior parte delle cellule e dei tessuti. L'IGF-1 possiede attività mitogenica che porta ad un aumento del numero di cellule nel corpo.

Metabolismo dei carboidrati

L'IGF-1 sopprime la produzione epatica di glucosio, stimola l'utilizzo periferico del glucosio e può abbassare la glicemia e causare ipoglicemia.

L'IGF-1 ha effetti inibitori sulla secrezione di insulina.

Metabolismo osseo/minerale

L'IGF-1 in circolo svolge un ruolo importante nell'acquisizione e mantenimento della massa ossea. L'IGF-1 incrementa la densità ossea.

Efficacia clinica

Con INCRELEX sono stati condotti cinque studi clinici (4 in aperto e 1 in doppio cieco, controllato verso placebo). Dosi sottocutanee di mecasermina, in genere da 60 a 120 µg/kg date due volte al giorno (BID), sono state somministrate a 76 soggetti pediatrici con IGFD primario severo. I pazienti che sono stati arruolati negli studi presentavano statura particolarmente bassa, crescita lenta, basse concentrazioni sieriche di IGF-1 e normale secrezione di ormone somatotropo. Le caratteristiche alla valutazione basale dei pazienti valutati nelle analisi primaria e secondaria relative all'efficacia degli studi combinati erano (media ± DS): età cronologica (in anni): $6,8 \pm 3,8$; altezza (cm): $85,0 \pm 15,3$; SDS per l'altezza: $-6,7 \pm 1,8$; velocità di crescita (cm/anno): $2,8 \pm 1,8$; SDS per la velocità di crescita: $-3,3 \pm 1,7$; IGF-1 (ng/ml): $21,9 \pm 24,8$; IGF-1 SDS: $-4,4 \pm 2,0$; e età ossea (in anni): $3,9 \pm 2,8$. Sessantadue soggetti avevano ricevuto almeno un anno di trattamento. Tra questi, 53 (85%) avevano un fenotipo sindrome di Laron simile; 7 (11%) presentavano delezione genica dell'ormone somatotropo e 1 (2%) aveva anticorpi neutralizzanti l'ormone somatotropo. Trentotto (61%) dei soggetti erano maschi; 49 (79%) erano caucasici. Cinquantasei (90%) soggetti, al basale, erano in età prepuberale.

Nella Tabella 2 sono presentati i risultati per anno di trattamento relativi a velocità di crescita, SDS per la velocità di crescita e SDS per l'altezza. Per 59 soggetti erano disponibili i dati relativi alla velocità di crescita pre-trattamento. Le velocità di crescita ad un determinato anno di trattamento sono state confrontate con test-t per dati appaiati alle velocità di crescita pre-trattamento degli stessi soggetti che hanno completato un anno di trattamento.

Tabella 2: crescita per anno per numero di anni di trattamento con INCRELEX

	Pre-tr.	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno	6° anno	7° anno	8° anno
Velocità di crescita (cm/anno):									
N	59	59	54	48	39	21	20	16	14
Media (DS)	2,8 (1,8)	8,0 (2,2)	5,8 (1,4)	5,5 (1,9)	4,7 (1,4)	4,7 (1,6)	4,8 (1,5)	4,6 (1,5)	4,5 (1,2)
Media (DS) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+5,2 (2,6)	+3,0 (2,3)	+2,6 (2,3)	+1,6 (2,1)	+1,5 (1,8)	+1,5 (1,7)	+1,0 (2,1)	+0,9 (2,4)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0015	0,0009	0,0897	0,2135
SDS velocità di crescita									
N	59	59	53	47	38	19	18	15	12
Media (DS)	-3,3 (1,7)	1,9 (2,9)	-0,2 (1,6)	-0,3 (2,0)	-0,7 (1,9)	-0,6 (2,1)	-0,4 (1,4)	-0,4 (1,9)	-0,3 (1,8)
Media (DS) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+5,1 (3,1)	+3,2 (2,2)	+3,1 (2,4)	+2,5 (2,1)	+2,5 (2,2)	+2,7 (1,7)	+2,5 (2,1)	+2,8 (2,7)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0041
SDS altezza									
N	62	62	57	51	41	22	20	16	14
Media (DS)	-6,7 (1,8)	-5,9 (1,7)	-5,6 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,5 (1,8)	-5,4 (1,8)	-5,2 (2,0)	-5,2 (1,9)
Media (SD) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+0,8 (0,5)	+1,1 (0,8)	+1,4 (1,0)	+1,4 (1,1)	+1,4 (1,3)	+1,4 (1,2)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,1)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-tr. = Pre-trattamento; DS = Deviazione Standard ; SDS = Standard Deviation Score

[1] I valori di P per il confronto con i valori precedenti il trattamento sono stati calcolati usando test-t per dati appaiati.

Quarantasette soggetti sono stati inclusi nell'analisi degli effetti di INCRELEX sull'incremento dell'età ossea. La variazione media \pm DS dell'età cronologica è risultata di $5,1 \pm 3,0$ anni e la variazione media \pm DS dell'età ossea è risultata di $5,8 \pm 2,9$ anni.

L'efficacia è dose dipendente. Per i soggetti che ricevono dosi tra 100 e 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ somministrate due volte al giorno, la velocità di crescita media nel 1° anno è stata di circa 8,7 cm/anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CARATTERISTICHE GENERALI

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione sottocutanea di mecasermina nei soggetti con IGFD primario grave non è stata determinata. È stato osservato che la biodisponibilità di mecasermina dopo somministrazione sottocutanea in soggetti sani è di circa il 100%.

Distribuzione

Nel sangue, l'IGF-1 è legato a sei proteine leganti l'IGF (IGFBP), con l'80% circa legato come complesso con l'IGFBP-3 e ad una sub-unità acido labile. L'IGFBP-3 è ridotto nei soggetti con IGFD primario grave e ciò determina un aumento della clearance di IGF-1 in tali soggetti rispetto ai soggetti sani. Il volume totale di distribuzione del IGF-1 (media \pm DS) dopo somministrazione sottocutanea di INCRELEX in 12 soggetti con IGFD primario grave è stato stimato essere di 0,257 (\pm 0,073) l/kg ad una dose di mecasermina di 0,045 mg/kg, e si ritiene che aumenti con l'aumento della dose di mecasermina. Sono disponibili informazioni limitate sulla concentrazione di IGF-1 non legato dopo la somministrazione di INCRELEX.

Metabolismo

È stato dimostrato che sia il fegato sia i reni metabolizzano l'IGF-1.

Escrezione

Si è stimato che l'emivita ($t_{1/2}$) terminale media dell'IGF-1 totale dopo singola somministrazione sottocutanea di 0,12 mg/kg in tre pazienti pediatriche con IGFD primario grave è di 5,8 ore. La clearance di IGF-1 totale è inversamente proporzionale ai livelli sierici di IGFBP-3 e la clearance sistemica (CL/F) del IGF-1 totale è stata stimata essere, in 12 soggetti, pari a 0,04 l/hr/kg con 3 mg/l di IGFBP-3.

CARATTERISTICHE IN POPOLAZIONI SPECIALI

Geriatrics

La farmacocinetica di INCRELEX non è stata studiata nei soggetti di età superiore a 65 anni.

Bambini

La farmacocinetica di INCRELEX non è stata studiata nei soggetti di età inferiore a 12 anni.

Sesso

Nei bambini di più di 12 anni affetti da IGFD primario e negli adulti sani non è stata osservata alcuna differenza apparente tra maschi e femmine nella farmacocinetica di INCRELEX.

Razza

Non sono disponibili informazioni.

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi su bambini con alterazioni della funzionalità renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto delle alterazioni della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di mecasermina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli simili a quelli dell'esposizione in clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Tossicità sull'apparato riproduttivo

Nei ratti e nei conigli la tossicità sull'apparato riproduttivo è stata studiata dopo somministrazione per via endovenosa e non dopo somministrazione sottocutanea (la normale via di somministrazione utilizzata in clinica). Tali studi non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti in relazione alla fertilità e alla gravidanza, ma a causa della differente via di somministrazione la pertinenza di questi risultati non è chiara. Non è stato studiato il passaggio di mecasermina attraverso la placenta.

Carcinogenesi

La mecasermina è stata somministrata per via sottocutanea ai ratti Sprague Dawley a dosi di 0; 0,25; 1; 4 e 10 mg/kg/giorno per un periodo che arriva fino a 2 anni. È stato osservato un aumento dell'incidenza di iperplasia della midollare surrenale e di feocromocitoma nei ratti maschi a dosi di 1 mg/kg/giorno o superiori (≥ 1 volte la dose prevista per l'esposizione in clinica con la dose massima consigliata nell'uomo [MRHD] calcolata in base all'AUC) e nei ratti femmina a tutti i livelli di dose ($\geq 0,3$ volte la dose prevista per l'esposizione in clinica con la MRHD calcolata in base all'AUC).

È stato osservato un aumento dell'incidenza di cheratoacantoma cutaneo nei ratti maschi a dosi di 4 e 10 mg/kg/giorno (≥ 4 volte la dose prevista per l'esposizione con la MRHD calcolata in base all'AUC). Un aumento dell'incidenza di carcinoma della ghiandola mammaria nei ratti sia maschi sia femmina è stato osservato negli animali trattati con 10 mg/kg/giorno (7 volte la dose prevista per l'esposizione con la MRHD in base all'AUC). Negli studi di carcinogenesi è stato osservato un aumento della mortalità associata ad ipoglicemia indotta da IGF-1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol benzilico
Sodio cloruro
Polisorbato 20
Acido acetico glaciale
Sodio acetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo l'apertura:

La stabilità chimico-fisica nelle condizioni di utilizzo è stata dimostrata per 30 giorni a 2°C – 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato fino a 30 giorni a 2°C – 8 °C. L'utilizzo in tempi e condizioni di conservazione diversi è sotto la diretta responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare la fiala nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

4 ml di soluzione in una fiala da 5 ml (vetro tipo I) chiusa con tappo privo di lattice (polimero bromobutile/isoprene) e sigillo (plastica laccata).

Confezione da 1 fiala.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

INCRELEX viene fornito come soluzione sterile con conservante per utilizzo ripetuto.

Subito dopo averla prelevata dal frigorifero, la soluzione deve essere limpida. Se la soluzione è torbida oppure contiene materiale particolato non deve essere iniettata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tercica Europe Limited,
Riverside One,
Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2,
Repubblica d'Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Fisher Clinical Services UK Limited
Langhurstwood Road
Horsham, West Sussex RH12 4 QD
Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve garantire che, al lancio, tutti i medici che possono prescrivere INCRELEX siano dotati di un "pacchetto di informazioni per il medico" contenente quanto segue:

Informazioni sul prodotto

Informazioni per il medico relative a INCRELEX (scheda informativa, guida per il dosaggio e un calcolatore di dose)

Pacchetto di informazioni per i medici

Le informazioni per il medico relative a INCRELEX devono contenere i seguenti principi chiave:

- Educare i genitori su segni, sintomi e trattamento di ipoglicemia, inclusa l'iniezione di glucagone.
- I pazienti devono sottoporsi periodicamente a esami di orecchie, naso e gola periodicamente e all'occorrenza dei sintomi clinici per escludere potenziali complicanze o per iniziare il trattamento appropriato.
- Eseguire un esame oftalmoscopico di routine prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento o all'occorrenza dei sintomi clinici.
- INCRELEX è controindicato in presenza di neoplasia attiva o sospetta, e la terapia deve essere interrotta se si sviluppa un'evidenza di neoplasia.
- Nei pazienti che hanno una rapida crescita, possono verificarsi epifisiolisi femorale superiore e progressione della scoliosi. Queste condizioni devono essere monitorate durante il trattamento con INCRELEX.
- Informare i genitori e i pazienti che sono possibili reazioni allergiche e che se si dovessero manifestare, il trattamento deve essere sospeso e occorre ricorrere prontamente all'intervento medico.

- Informazioni di campionamento per l'immunogenicità.

Le informazioni per il paziente relative a INCRELEX devono contenere le seguenti informazioni:

- INCRELEX deve essere somministrato poco prima o dopo un pasto o uno spuntino affinché abbia effetti ipoglicemici insulino-simili.
- I segni e i sintomi di ipoglicemia. Istruzioni sul trattamento dell'ipoglicemia. I genitori e gli operatori sanitari devono sempre garantire che il bambino abbia una fonte di zucchero. Istruzioni sulla somministrazione di glucagone qualora si verificasse una grave ipoglicemia.
- INCRELEX non deve essere somministrato se il paziente non riesce a mangiare, per qualsiasi motivo. La dose di INCRELEX non deve essere mai raddoppiata per compensare una o più dosi omesse.
- Evitare di intraprendere attività ad alto rischio (ad esempio, l'intensa attività fisica) entro 2-3 ore dopo l'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento di INCRELEX, finché non è stabilita una dose ben tollerata di INCRELEX.
- Istruzioni per cambiare e alternare il sito di iniezione per ciascuna iniezione onde evitare lo sviluppo di lipoipertrofia.
- Istruzioni per segnalare l'insorgenza o il peggioramento di episodi di russamento che possono indicare un aumento della crescita di tonsille e/o adenoidi in seguito all'inizio del trattamento con INCRELEX.
- Segnalare al medico l'insorgenza di grave emicrania, vista offuscata associata a nausea e vomito.
- Segnalare l'insorgenza di zoppia o dolori all'anca o al ginocchio al medico in modo che possa valutarla.

Sarà inoltre disponibile una guida per il dosaggio, e un calcolatore di dose, utilizzati dal medico e dai pazienti per includere le informazioni sulla scala di dosi individuali per ridurre al minimo il rischio di errori di farmaco e ipoglicemia.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, secondo quanto descritto nella versione 1.8. presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sia presente e funzionante prima e mentre il prodotto è sul mercato.

Piano di gestione dei rischi

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione sul Commercio si impegna a svolgere studi e attività di farmacovigilanza aggiuntive descritte dettagliatamente nel piano di farmacovigilanza, secondo quanto concordato nella Versione 2 di 1.9. del piano di gestione del rischio (RMP) presentato nel Modulo 1.8.2. della domanda di Autorizzazione all'Immissione sul Commercio e negli aggiornamenti successivi del piano di gestione dei rischi accettato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP).

Conformemente alla linea guida del CHMP sui sistemi di gestione dei rischi per i medicinali per uso umano, il piano aggiornato di gestione del rischio deve essere presentato contemporaneamente al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Deve essere inoltre presentato un piano aggiornato di gestione del rischio

- Quando vengono ricevute nuove informazioni che possono avere un impatto sull'attuale specifica relativa a sicurezza, piano di farmacovigilanza o attività di minimizzazione del rischio
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante punto di controllo (farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici

- Sviluppare e convalidare un dosaggio di immunogenicità per determinare gli anticorpi anti-IGF-I. Il rapporto deve essere presentato entro il 31/12/2007.
- Eseguire uno studio di sicurezza a lungo termine in cui il trattamento con mecasermina è iniziato nella fase iniziale dell'infanzia ed è continuato fino all'età adulta per studiare:
 - Tossicità a lungo termine in pazienti con cambiamenti dello sviluppo
 - Possibile occorrenza di tumori maligni oltre ad altri rischi

Il primo rapporto provvisorio deve essere presentato entro il 31/12/2008, e i successivi rapporti provvisori devono essere presentati ogni anno finché il paziente finale non è seguito per 5 anni.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile
Mecasermina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg di mecasermina.
Ogni fiala contiene 40 mg di mecasermina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri componenti: alcol benzilico, sodio cloruro, polisorbato 20, acido acetico glaciale, sodio acetato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.
Una fiala multiuso da 4 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.
Dopo l'apertura, usare entro 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tercica Europe Limited,
Riverside One
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Repubblica d'Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INCRELEX

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

INCRELEX 10 mg/ml iniezione
Mecasermina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile Mecasermina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente o per il bambino. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è INCRELEX e a che cosa serve
2. Prima di usare INCRELEX
3. Come usare INCRELEX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INCRELEX
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È INCRELEX E A CHE COSA SERVE

- INCRELEX è un liquido che contiene il fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) prodotto artificialmente, che è simile all'IGF-1 prodotto normalmente dal corpo umano.
- INCRELEX è usato per trattare i bambini o gli adolescenti che sono molto bassi per la loro età poiché il loro corpo non produce abbastanza IGF-1. Questa condizione è denominata deficit primario di IGF-1.

2. PRIMA DI USARE INCRELEX

Non usi INCRELEX

- se lei/il bambino è allergico (ipersensibile) alla mecaseermina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di INCRELEX
- se lei/il bambino ha il cancro
- con iniezione diretta in vena
- in neonati prematuri o neonati poiché l'alcol benzilico non deve essere somministrato a questo tipo di soggetti.

Faccia attenzione con INCRELEX soprattutto

- se lei/il bambino ha la colonna vertebrale curva (scoliosi): occorre in questo caso sottoporsi a monitoraggio per valutare la progressione della scoliosi.
- se lei/il bambino ha tonsille ingrossate (ipertrofia tonsillare): occorre in questo caso sottoporsi periodicamente alle opportune valutazioni.
- se lei/il bambino ha sintomi di aumentata pressione intracranica (ipertensione intracranica), come ad esempio cefalea con vomito, chiedi consiglio al medico.
- se lei/il bambino ha una reazione allergica moderata o grave a INCRELEX. Contatti il medico quanto prima se lei/il bambino ha un'eruzione cutanea o orticaria. Ricorra immediatamente all'aiuto di un medico se lei/il bambino ha problemi di respirazione o entra in stato di shock.

- se lei/il bambino ha smesso di crescere (le cartilagini di accrescimento epifisarie sono chiuse).
- l'uso di INCRELEX non è stato studiato nei bambini di età inferiore a 2 anni e quindi è sconsigliato.

USO DI INCRELEX CON ALTRI MEDICINALI

In particolare informi il medico se lei/il bambino assume insulina o altri farmaci antidiabetici. Per questi farmaci può essere necessario un aggiustamento della dose.

Informi il medico o il farmacista se lei/il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica, rimedi preparati con piante medicinali e integratori alimentari.

Uso di INCRELEX con cibi e bevande

INCRELEX deve essere somministrato poco prima o poco dopo mangiato, poiché può avere effetti ipoglicemici insulino-simili e pertanto può ridurre i livelli di zucchero nel sangue.

INCRELEX deve essere sempre somministrato con il pasto o con uno spuntino. Non prenda una dose doppia per compensare la dose che ha dimenticato di assumere.

Gravidanza e allattamento

La terapia con INCRELEX deve essere interrotta in caso di gravidanza.

INCRELEX non deve essere somministrato ad una madre che allatta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di INCRELEX sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. L'ipoglicemia può tuttavia compromettere la capacità di guidare e usare macchinari.

I pazienti devono evitare di fare attività ad alto rischio (ad esempio, guidare e altro) nelle 2-3 ore successive all'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con INCRELEX, finché non viene stabilita una dose di INCRELEX che non comporti reazioni indesiderate rilevanti correlate alla terapia.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di INCRELEX

INCRELEX contiene 9 mg per ml di alcol benzilico come conservante.

L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni allergiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

3. COME USARE INCRELEX

Usi sempre INCRELEX seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose abituale è compresa tra 0,04 e 0,12 mg/kg di peso del paziente somministrata due volte al giorno. Consultare le "Istruzioni per l'uso" alla fine di questo foglio illustrativo.

Inietti INCRELEX sotto la cute poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino. Non somministri la dose di INCRELEX se lei/il bambino non può mangiare per qualsiasi motivo. Se viene saltata una dose non compensare la dimenticanza usando due dosi la volta successiva.

Inietti INCRELEX sotto la cute dell'avambraccio, della coscia, dell'area dello stomaco (addome) o delle natiche. Non lo inietti mai in vena o in un muscolo. Cambi il sito di iniezione ad ogni iniezione.

Usi INCRELEX solo se è limpido ed incolore.

Il trattamento con INCRELEX è una terapia a lungo termine. Per maggiori informazioni, rivolgerti al medico.

Se prende più INCRELEX di quanto deve

Se viene iniettato più INCRELEX di quanto consigliato, lo comunichi al medico.

Il sovradosaggio acuto può portare a ipoglicemia (bassa quantità di zucchero nel sangue). Il sovradosaggio a lungo termine può determinare l'ingrossamento di alcune parti del corpo (ad esempio mani, piedi, parti della faccia) o la crescita eccessiva di tutto il corpo.

Il trattamento del sovradosaggio acuto di INCRELEX deve essere finalizzato ad invertire l'ipoglicemia. Devono essere consumati liquidi contenenti zucchero o alimenti. Se il paziente non è cosciente o sufficientemente vigile per bere liquidi contenenti zucchero, può essere necessaria un'iniezione intramuscolo di glucagone per invertire i bassi livelli di zucchero nel sangue. Il medico o l'infermiere le indicherà come effettuare l'iniezione di glucagone.

Se dimentica di prendere INCRELEX

Non prenda una dose doppia per compensare la dose che ha dimenticato di assumere.

Se interrompe il trattamento con INCRELEX

Interrompere o terminare anticipatamente il trattamento con INCRELEX può compromettere l'efficacia della terapia sulla crescita. Chieda consiglio al medico prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di INCRELEX, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, INCRELEX può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati molto comuni (che potrebbero verificarsi in più di 1 paziente su 10) che si sono verificati negli studi clinici.

Ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)

INCRELEX, come l'insulina, può abbassare i livelli di zucchero nel sangue. I segni di bassi livelli di zucchero nel sangue sono: capogiri, stanchezza, irrequietezza, fame, irritabilità, problemi di concentrazione, sudorazione, nausea e battito cardiaco veloce o irregolare.

Una grave ipoglicemia può causare perdita di conoscenza, convulsioni o decesso. Se lei/il bambino assume INCRELEX, deve evitare di fare attività ad alto rischio (come ad esempio un'intensa attività fisica) nelle 2-3 ore successive all'iniezione di INCRELEX, in particolare all'inizio del trattamento con INCRELEX.

Prima di iniziare il trattamento con INCRELEX il medico o l'infermiere spiegherà come trattare l'ipoglicemia. Occorre avere sempre a disposizione una fonte di zucchero come ad esempio succo

d'arancia, bevande al glucosio, caramelle o latte in caso di insorgenza dei sintomi di ipoglicemia. In caso di grave ipoglicemia, nell'impossibilità di bere liquidi contenenti zucchero o se non si ottiene prontamente una risposta con questi, occorre praticare un'iniezione di glucagone. Il medico o l'infermiere indicherà come effettuare l'iniezione. Il glucagone fa aumentare i livelli di zucchero nel sangue quando viene iniettato. È importante che venga seguita una dieta ben bilanciata che comprenda, oltre agli alimenti contenenti zucchero, anche proteine e grassi come ad esempio carne e formaggio.

Con il trattamento a base di INCRELEX è stato osservato anche un aumento dei livelli di zucchero nel sangue.

Reazioni a livello del sito di iniezione

L'iniezione di INCRELEX può causare lipoatrofia locale (perdita di grasso), lipoipertrofia (aumento di grasso) o dolore, arrossamento o ecchimosi nel sito di iniezione. Le reazioni a livello del sito di iniezione possono essere evitate variando il sito di iniezione ad ogni iniezione (rotazione del sito di iniezione).

Tonsille ingrossate

INCRELEX può far ingrandire le tonsille. Alcuni segni di ipertrofia tonsillare comprendono: russamento, difficoltà nel respirare o deglutire, sindrome dell'apnea da sonno (una condizione in cui il respiro viene brevemente interrotto durante il sonno) o fluido nell'orecchio medio, oltre a infezioni dell'orecchio. L'apnea da sonno può causare un'eccessiva sonnolenza diurna. Contattare il medico qualora questi sintomi dovessero essere fastidiosi. È stata osservata anche l'infezione delle tonsille. Il medico deve esaminare regolarmente le tonsille. Durante il trattamento con INCRELEX sono stati osservati gonfiore all'interno del naso, timo e linfonodi ingrossati. Il medico deve esaminare regolarmente le tonsille.

Ipoacusia (perdita dell'udito)

Informare il medico se si sviluppano problemi di udito.

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati comuni (che potrebbero verificarsi in più di 1 paziente su 10) che si sono verificati negli studi clinici.

Disfunzioni cardiache

In alcuni pazienti trattati con INCRELEX, un esame ad ultrasuoni del cuore (ecocardiogramma) ha mostrato un aumento delle dimensioni del muscolo cardiaco. Il medico può eseguire un ecocardiogramma prima, durante e dopo il trattamento con INCRELEX.

Con il trattamento a base di INCRELEX, sono state inoltre riportate anomalie del pacing cardiaco e della valvola cardiaca.

Ipertensione intracranica (aumentata pressione intracranica)

Talvolta l'INCRELEX, come l'ormone somatotropo, può causare un provvisorio aumento della pressione intracranica. I sintomi di ipertensione intracranica possono includere cefalea e nausea con vomito. Informi il medico se si manifesta cefalea con vomito. Il medico può verificare se è presente ipertensione intracranica. Se è presente, il medico può decidere di ridurre o interrompere temporaneamente la terapia con INCRELEX, che può essere ripresa una volta risoltosi l'episodio. Sono anche stati riportati disturbi della vista.

Slittamento dell'epifisi della testa del femore

Questa è la situazione in cui la testa del femore si sposta. Consulti immediatamente un medico in caso di claudicatio (zoppia) o dolore all'anca o al ginocchio.

Peggioramento della scoliosi (causata dalla crescita veloce)

In presenza di scoliosi occorrono controlli frequenti per monitorare la progressione e l'incremento della curva della colonna vertebrale. Con il trattamento a base di INCRELEX, sono stati inoltre osservati dolore e rigidità dei muscoli o delle giunture, oltre a malformazioni della mascella.

Infezioni

Infezioni di bocca, gola e delle vie aeree superiori sono state osservate in bambini trattati con Increlex. Tali infezioni possono essere associate a febbre.

Malattie renali

Sono stati riportati calcoli renali, oltre a dolore associato ed edema renale.

Apparato riproduttivo

Sono stati osservati ingrossamento del seno, oltre a cisti ovariche.

Sistema digestivo

Sono stati osservati dolore allo stomaco, difficoltà di deglutizione, conati di vomito e vomito con il trattamento a base di INCRELEX. Sono stati altresì riportati aumento del peso, nonché aumento della lipemia e degli enzimi epatici.

Variazioni della cute e capelli

Con il trattamento con INCRELEX sono stati osservati ispessimento della cute, mole, appendici cutanee e tessuto pilifero anomalo.

Altri eventi avversi riportati comprendono perdita di energie, depressione, nervosismo, disorientamento, fastidio al torace, capogiri, tremore e sindrome delle gambe senza riposo.

5. COME CONSERVARE INCRELEX

Tenere INCRELEX fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare INCRELEX dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C –8 °C). Non congelare.

Conservare la fiala nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Dopo il primo utilizzo, la fiala può essere conservata fino a 30 giorni a 2°C –8 °C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene INCRELEX

- Il principio attivo è la mecasemina. Un ml contiene 10 mg di mecasemina. Ogni fiala contiene 40 mg di mecasemina.
- Gli eccipienti sono: alcol benzilico, sodio cloruro, polisorbato 20, acido acetico glaciale, sodio acetato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di INCRELEX e contenuto della confezione

INCRELEX è una soluzione iniettabile limpida ed incolore fornita in una fiala di vetro chiusa con tappo ed un sigillo. La fiala contiene 4 ml di liquido.

INCRELEX è fornito come confezione contenente una fiala in vetro.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Tercica Europe Limited,
Riverside One
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Repubblica d'Irlanda

Produttore:

Fisher Clinical Services UK Limited
Langhurstwood Road
Horsham, West Sussex RH12 4QD
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su Increlex, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

Italia

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

България, România

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

Latvija

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

Česká republika, Slovenská republika

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

Lietuva

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

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

Ipsen Scandinavia A/S
Park Allé 292
DK-2605 Brøndby
Danmark/Tanska/Danmörk
Tlf: + 45 - 43 - 24 14 43

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

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

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

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

España

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

Slovenija

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

France

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

United Kingdom

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

Ireland

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

L'autorizzazione di questo medicinale è stata rilasciata in "circostanze eccezionali".
Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente le nuove informazioni sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Sul sito sono riportati inoltre link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

<-----

ISTRUZIONI PER L'USO

INCRELEX deve essere somministrato con siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Il volume delle siringhe deve essere abbastanza piccolo da permettere il prelievo della dose dalla fiala con adeguata accuratezza.

Preparazione della dose:

1. Lavarsi le mani prima di preparare INCRELEX per l'iniezione.
2. Usare un ago e una siringa monouso nuovi ogni volta che si somministra una dose. Usare siringhe e aghi solo una volta. Smaltirli in modo appropriato. **Non** condividere mai aghi e siringhe.
3. Controllare il liquido per assicurarsi che sia limpido ed incolore. Non usare dopo la data di scadenza oppure se il liquido è torbido o se si notano particelle. Se la fiala è stata congelata, smaltirla in modo appropriato.
4. Se si usa una nuova fiala, rimuovere il cappuccio protettivo. Non rimuovere il tappo di gomma.
5. Pulire il tappo di gomma della fiala con un tampone imbevuto di alcol per evitare la contaminazione della fiala da germi che possono essere introdotti attraverso ripetuti inserimenti dell'ago (osservare la Figura 1).



Figura 1: pulire la sommità con alcol

6. Prima di inserire l'ago nella fiala, tirare indietro lo stantuffo per aspirare nella siringa una quantità di aria pari alla dose prescritta. Inserire l'ago attraverso il tappo di gomma alla sommità della fiala e spingere lo stantuffo per iniettare l'aria nella fiala (osservare la Figura 2).

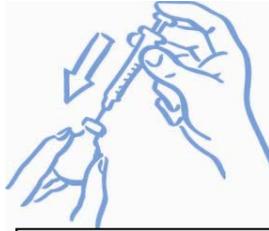


Figura 2: iniettare
aria nella fiala

7. Lasciare la siringa nella fiala e capovolgerli. Tenere saldamente la siringa e la fiala (osservare la Figura 3).



Figura 3: preparare
l'aspirazione

8. Assicurarsi che la punta dell'ago sia nel liquido (osservare la Figura 4). Tirare lo stantuffo per prelevare la dose corretta nella siringa (osservare la Figura 5).

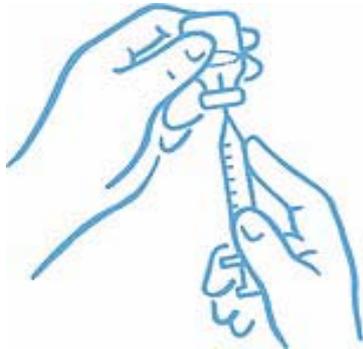


Figura 4: punta nel liquido



Figura 5: estrarre la dose corretta

9. Prima di estrarre l'ago dalla fiala, controllare la siringa per assicurarsi che non siano presenti bolle d'aria. Se sono presenti bolle nella siringa, tenere la fiala e la siringa con l'ago diritto verso l'alto e picchiettare il lato della siringa finché le bolle non raggiungono la superficie. Spingere le bolle fuori con lo stantuffo e aspirare il liquido nella siringa finché non si ha la dose corretta (osservare la Figura 6).



Figura 6: rimuovere le bolle d'aria e riempire di nuovo la siringa

10. Rimuovere l'ago dalla fiala. Evitare che l'ago tocchi qualcosa. A questo punto si è pronti per l'iniezione (osservare la Figura 7).



Figura 7: pronto per l'iniezione

Iniezione della dose:

Iniettare INCRELEX come prescritto dal medico.

Non somministrare la dose se il paziente non è in grado di mangiare poco prima o poco dopo l'iniezione.

1. Scegliere l'area di iniezione – avambraccio, coscia, natica o addome (osservare sotto). Il sito di iniezione va cambiato ad ogni iniezione (alternare il sito di iniezione).



Avambraccio

Coscia

Natica

Addome

2. Usare alcol o acqua e sapone per pulire la cute dove si inietterà il medicinale. Il sito di iniezione deve essere asciutto prima dell'iniezione.

3. Pizzicare leggermente la cute. Inserire l'ago nel modo indicato dal medico. Rilasciare la pelle (osservare la Figura A).



Figura A: pizzicare leggermente la cute e iniettare come indicato dal medico

4. Spingere lentamente a fondo lo stantuffo della siringa, assicurandosi di aver iniettato tutto il liquido. Estrarre l'ago e con una garza o un batuffolo di cotone premere delicatamente sul punto in cui è stato iniettato il medicinale per alcuni secondi. **Non sfregare l'area** (osservare la Figura B).



Figura B: premere (non sfregare) con garza o batuffolo di cotone

5. Attenersi alle istruzioni del medico per lo smaltimento dell'ago e della siringa. Non rimettere il cappuccio alla siringa. La siringa e l'ago usati devono essere posti in contenitori appositi (come ad esempio un contenitore per rifiuti a rischio biologico), contenitore di plastica rigida (come un flacone di detergente) o un contenitore di metallo (come un contenitore vuoto di caffè). Tali contenitori devono essere sigillati e smaltiti in modo appropriato.