

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

INCRELEX 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 10 mg mekasermin*.

Ett hetteglass på 4 ml inneholder 40 mg mekasermin.

*Mekasermin er human insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) framstilt i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml inneholder 9 mg benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Fargeløs til svakt gul og klar til svakt opaliserende væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til langtidsbehandling av vekstforstyrrelse hos barn og ungdom i alderen fra 12 til 18 år med bekreftet alvorlig primær mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1, primær IGF-1).

Alvorlig primær mangel på IGF-1 er definert ved:

- høyde SDS (standardavviksscore) $\leq -3,0$ og
- basale IGF-1-nivåer under 2,5-prosentilen for alder og kjønn og
- tilstrekkelig nivå av veksthormon (GH)
- eksklusjon av sekundære former for mangel på IGF-1 som underernæring/feilernæring, hypopituitarisme, hypotyroidisme eller kronisk behandling med farmakologiske doser av antiinflammatoriske steroider.

Alvorlig primær mangel på IGF-1 omfatter pasienter med mutasjoner i veksthormonreseptoren (GH reseptoren), i signalveien for veksthormonreseptoren og IGF-1 gendefekter. Disse mangler ikke veksthormon (GH) og kan derfor ikke forventes å respondere adekvat på eksogen veksthormonbehandling. I noen tilfeller, når det ansees som nødvendig, kan legen assistere i diagnosen ved å gjennomføre en IGF-1-generasjonstest.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med mekasermin skal utføres av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med vekstforstyrrelser.

Dosering

Doseringen skal være individuell for hver pasient. Anbefalt startdose av mekasermin er 0,04 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig ved subkutan injeksjon. Hvis det ikke oppstår noen signifikante bivirkninger i løpet av minst én uke, kan dosen økes trinnvis med 0,04 mg/kg til maksimal dose på 0,12 mg/kg gitt to ganger daglig. Doser på over 0,12 mg/kg to ganger daglig bør ikke overskrides på grunn av økningen i risiko for neoplasi (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Dersom anbefalt dose ikke tolereres av pasienten, kan behandling med en lavere dose vurderes. Effekten av behandlingen skal evalueres på bakgrunn av veksthastighet. Laveste dose assosiert med betydelig vekstøkning på individuell basis er 0,04 mg/kg gitt to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av mekasermin hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Dette legemidlet anbefales derfor ikke til barn under 2 år.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data vedrørende farmakokinetikken til mekasermin hos barn med nedsatt leverfunksjon innenfor denne spesifikke populasjonen av pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1. Det anbefales at dosen tilpasses individuelt for hver pasient, som beskrevet under dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrensede data vedrørende farmakokinetikken til mekasermin i barn med nedsatt nyrefunksjon innenfor denne spesifikke populasjonen av pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1. Det anbefales at dosen tilpasses individuelt for hver pasient, som beskrevet under dosering.

Administrasjonsmåte

INCRELEX bør administreres som subkutan injeksjon rett før eller etter et måltid eller en matbit. Hvis det oppstår hypoglykemi ved anbefalte doser, til tross for adekvat matinntak, bør dosen reduseres. Hvis pasienten av en eller annen årsak ikke er i stand til å spise, bør dette legemidlet ikke gis.

Overvåkning av preprandial glukose (før måltidene) anbefales ved oppstart av behandlingen og fram til en godt tolerert dose er fastslått. Hvis hyppige symptomer på hypoglykemi og/eller alvorlig hypoglykemi oppstår, skal overvåkning av blodglukose fortsette uavhengig av preprandial tilstand og, hvis mulig, når en hendelse oppstår.

Dosen av mekasermin skal aldri økes for å erstatte én eller flere utelatte doser.

Injeksjonsstedene bør variere mellom forskjellige steder for hver injeksjon for å forebygge lipohypertrofi.

INCRELEX skal ikke administreres intravenøst.

Forholdsregel før manipulering eller administrering av legemidlet

Oppløsningen skal være klar rett etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Hvis oppløsningen er uklar, eller inneholder partikler, må den ikke injiseres.

Administreringen av INCRELEX skal utføres med bruk av sterile engangssprøyter og kanyler. Volumet i hver sprøyte skal være så lite at den forskrevne dosen kan trekkes opp fra hetteglasset med rimelig nøyaktighet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

INCRELEX er kontraindisert hos barn og ungdom med aktiv eller mistenkt neoplasi eller en tilstand eller sykehistorie som øker risikoen for benign- eller malign neoplasi.

Behandlingen skal avbrytes hvis det oppstår tegn på neoplasi.

Siden INCRELEX inneholder benzylalkohol skal det ikke gis til for tidlig fødte barn eller nyfødte.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benign- og malign neoplasi

Det er en økt risiko for benign- og malign neoplasi hos barn og ungdom behandlet med INCRELEX, siden IGF-1 spiller en rolle i dannelsen og progresjonen av benigne- og maligne neoplasier.

Etter markedsføring har det vært rapportert både benigne- og maligne neoplasier hos barn og ungdom behandlet med INCRELEX. Disse tilfellene omfattet variasjoner av ulike maligniteter, inkludert sjeldne maligniteter vanligvis ikke sett hos barn (se pkt. 4.8). Den økte risikoen for neoplasier kan være høyere hos pasienter som blir behandlet med INCRELEX utenfor godkjent indikasjon eller i høyere doser enn det som er anbefalt. Nåværende kunnskap om biologien til IGF-1-er, antyder at IGF-1 spiller en rolle i maligniteter i alle organer og vev. Leger bør derfor være oppmerksomme på eventuelle symptomer på potensiell malignitet. Dersom benign- eller malign neoplasi utvikles, skal behandling med INCRELEX avsluttes umiddelbart og passende medisinsk behandling opprettes.

Mekasermin er ikke en erstatning for behandling med veksthormon (GH).

Mekasermin bør ikke brukes til vekstfremming hos pasienter med lukkede epifyser.

Mekasermin bør administreres rett før eller etter et måltid eller en matbit, da det kan ha insulinliknende hypoglykemiske effekter. Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot små barn, barn som tidligere har hatt hypoglykemi og barn med uregelmessig matinntak. Inntil en veltolerert dosering med mekasermin er etablert, bør pasientene unngå deltagelse i høyrisikoaktiviteter de første 2-3 timene etter dosering. Dette gjelder spesielt ved oppstart av behandlingen. Hvis en person med alvorlig hypoglykemi er bevisstløs eller av annen grunn ikke kan innta mat på normal måte, kan det være nødvendig å injisere glukagon. Personer som tidligere har hatt alvorlig hypoglykemi bør ha glukagon tilgjengelig. Ved første gangs forskrivning bør legen gi foresatte opplæring vedrørende tegn, symptomer og behandling av hypoglykemi, inkludert injeksjon av glukagon.

Diabetespasienter som bruker dette legemidlet kan ha behov for å redusere dosen av insulin og/eller andre hypoglykemiske legemidler.

Ekkokardiogram anbefales hos alle pasienter før oppstart av behandling med mekasermin. Ekkokardiografi bør også utføres hos pasienter som avslutter behandlingen. Pasienter med unormale funn i ekkokardiogrammet eller kardiovaskulære symptomer bør følges opp med regelmessig ekkokardiografi.

Hypertrofi av lymfatisk vev (f.eks. tonsiller) som er forbundet med komplikasjoner, slik som snorking, søvnapné og kroniske effusjoner i mellomøret, er rapportert ved bruk av dette legemidlet. Pasientene bør undersøkes regelmessig og ved forekomst av kliniske symptomer, for å utelukke disse som potensielle komplikasjoner, eller for å initiere relevant behandling.

Intrakraniell hypertensjon med papillødem, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og/eller oppkast er rapportert hos pasienter behandlet med mekasermin, som rapportert ved terapeutisk administrering av veksthormon (GH). Tegn og symptomer relatert til intrakraniell hypertensjon opphørte etter seponering. Fundoskopi anbefales ved oppstart, regelmessig under mekasermin-behandlingen og ved forekomst av kliniske symptomer.

Glidning av femurhodets epifyseskive (som potensielt kan føre til avaskulær nekrose) og progresjon av skoliose kan forekomme hos pasienter som opplever rask vekst. Disse tilstandene, og andre symptomer og tegn som vanligvis assosieres med veksthormonbehandling generelt, bør overvåkes under behandlingen med mekasermin. Pasienter som begynner å halte eller klager over hofte- eller knesmerter, bør undersøkes.

Tilfeller av overfølsomhet, urtikaria, pruritus og erytem er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med INCRELEX. Disse har vært observert både som systemiske reaksjoner og/eller lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Et lite antall tilfeller som tyder på anafylaktisk reaksjon som krevde sykehusinnleggelse er rapportert. Foresatte og pasienter skal informeres om muligheten for slike reaksjoner, og om at behandlingen skal avbrytes og medisinsk hjelp oppsøkes øyeblikkelig hvis en systemisk allergisk reaksjon inntreffer.

Behandling bør revurderes hvis pasientene etter ett år fremdeles ikke responderer på behandlingen.

Personer som får allergiske reaksjoner mot injisert IGF-1, som har uventede høye blodverdier av IGF-1 etter injeksjon eller som uten påvist årsak ikke utviser en vekstrespons, kan ha en antistoffrespons på injisert IGF-1. Dette kan skyldes utvikling av anti-IGF-1 IgE, henholdsvis vedvarende antistoffer eller nøytraliserende antistoffer. I slike tilfeller skal antistofftesting vurderes.

Hjelpestoffer

INCRELEX inneholder 9 mg/ml benzylalkohol som konserveringsmiddel.

Benzylalkohol kan forårsake forgiftninger og anafylaktoide reaksjoner hos spedbarn og barn opp til 3 år.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal preparatnavn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført.

Dosereduksjon av insulin og/eller andre hypoglykemiske legemidler kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

En negativ graviditetstest anbefales for alle fertile kvinner før behandling med mekasermin. Det anbefales også at fertile kvinner bruker sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Det foreligger ingen eller utilstrekkelige data for bruk av mekasermin hos gravide kvinner.

Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Amming er ikke anbefalt ved bruk av INCRELEX, ettersom det foreligger utilstrekkelig informasjon vedrørende utskillelse av mekasermin i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Mekasermin er testet i en teratogen studie hos rotte uten effekter på føtus opp til 16 mg/kg (20 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) basert på kroppsoverflate) og i en teratogen studie hos kanin uten effekter på føtus ved doser på 0,5 mg/kg (2 ganger MRHD basert på kroppsoverflate). Mekasermin har ingen effekter på fertiliteten hos rotte ved intravenøse doser på 0,25, 1 og 4 mg/daglig (opp til 4 ganger klinisk eksponering med MRHD basert på AUC).

Effekten av mekasermin på ufødte barn er ikke undersøkt. Det foreligger derfor utilstrekkelig medisinsk informasjon til å avgjøre om det er signifikant risiko for føtus. Det er ikke utført studier med mekasermin hos ammende mødre. INCRELEX bør ikke gis til gravide eller ammende. En negativ graviditetstest og sikker prevensjon er nødvendig hos alle premenopausale kvinner som får INCRELEX.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

INCRELEX kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner i tilfeller med hypoglykemi. Hypoglykemi er en svært vanlig bivirkning.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsdata er hentet fra totalt 413 pasienter i kliniske studier med mangel på IGF-1, inkludert 92 pasienter med alvorlig primær IGF-1-mangel. Data er også hentet fra kilder etter markedsføring.

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra kliniske studier er hodepine (44 %), hypoglykemi (28 %), oppkast (26 %), hypertrofi på injeksjonsstedet (17 %) og mellomørebetennelse (17 %).

Intrakraniell hypertensjon/økt intrakranielt trykk oppstod hos 4 (0,96 %) av pasientene i kliniske studier og oppstod hos behandlingsnaive pasienter i alderen 7-9 år.

I kliniske studier relatert til andre indikasjoner, som omfattet ca. 300 pasienter, ble det rapportert lokal og/eller systemisk overfølsomhet hos 8 % av pasientene. Etter markedsføring er det også rapportert om hypersensitivitet, hvor noen av tilfellene indikerer anafylaksi. Etter markedsføring er det også rapportert om lokale allergiske reaksjoner.

Noen pasienter kan utvikle antistoffer mot mekasermin. Det ble ikke observert noen vekstreduksjon som en konsekvens av antistoffdannelsen.

Tabellert liste over bivirkninger

Tabell 1 inneholder svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) bivirkninger som forekom i kliniske studier. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Andre bivirkninger er identifisert ved bruk av INCRELEX etter markedsføring. Siden disse bivirkningene er rapportert frivillig av en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å foreta et pålitelig estimat av frekvensen (ikke kjent).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkninger observert i kliniske studier	Bivirkninger observert etter markedsføring
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Vanlige</u> : Hypertrofi av thymus	
Forstyrrelser i immunsystemet		<u>Ikke kjent</u> : Systemisk hypersensitivitet (anafylaksi, generalisert urtikaria, angioødem, dyspné), lokale allergiske reaksjoner på injeksjonsstedet (kløe, urtikaria)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Hypoglykemi <u>Vanlige</u> : Hypoglykemisk anfall, hyperglykemi	
Psykiatriske sykdommer	<u>Mindre vanlige</u> : Depresjon, nervøsitet	

Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Hodepine <u>Vanlige</u> : Kramper, svimmelhet, skjelving <u>Mindre vanlige</u> : Benign intrakraniell hypertensjon	
Øyesykdommer	<u>Vanlige</u> : Papilleødem	
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Svært vanlige</u> : Mellomørebetennelse <u>Vanlige</u> : Hypoakusis, øresmerter, væske i mellomøret	
Hjertesykdommer	<u>Vanlige</u> : Unormal hjertelyd, takykardi <u>Mindre vanlige</u> : Kardiomegali, ventrikulær hypertrofi, nedsatt funksjon av mitralklaff, nedsatt funksjon av trikuspidalklaff	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Vanlige</u> : Søvnapné syndrom, hypertrofi av adenoid vev, tonsille hypertrofi, snoring	
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Oppkast, smerter i øvre del av abdomen <u>Vanlige</u> : Abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> : Hudhypertrofi, unormal hårstruktur	<u>Ikke kjent</u> : alopecia
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> : Artralgi, ekstremitetssmerter <u>Vanlige</u> : Skoliose, myalgi	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Vanlige</u> : Melanocytiske nevus	<u>Ikke kjent</u> : Benigne- og maligne neoplasier
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> : Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> : Hypertrofi på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet <u>Vanlige</u> : Smerter på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet <u>Mindre vanlige</u> : Utslett på injeksjonsstedet, opphovning på injeksjonsstedet, lipohypertrofi	
Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> : Vektøkning	
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	<u>Vanlige</u> : Innsettelse av dren i øret	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Neoplasier

Det har blitt rapportert benigne- og maligne neoplasier etter markedsføring hos barn og ungdom behandlet med INCRELEX. Disse tilfellene omfattet forskjellige variasjoner av maligniteter, inkludert sjeldne maligniteter som vanligvis ikke er sett hos barn (se pkt. 4.4 og 4.3).

Systemisk/lokal hypersensitivitet

Kliniske studier:

I kliniske studier relatert til andre indikasjoner (som omfattet ca. 300 pasienter) ble det rapportert lokal og/eller systemisk hypersensitivitet hos 8 % av pasientene. Alle tilfellene var milde eller moderate, og ingen var alvorlige.

Rapporter etter markedsføring:

Systemisk hypersensitivitet inkludert symptomer som anafylaksi, generalisert urtikaria, angioødem, dyspné. Symptomene i tilfellene som indikerte anafylaksi, omfattet elveblest, angioødem og dyspné. Noen pasienter hadde behov for sykehusinnleggelse. Ved readministrering kom ikke symptomene tilbake hos alle pasientene. Lokale allergiske reaksjoner på injeksjonsstedet ble også rapportert. Typiske reaksjoner var pruritus og urtikaria.

Hypoglykemi

Av 115 (28 %) personer som opplevde én eller flere episoder med hypoglykemi, fikk 6 personer hypoglykemiske anfall ved én eller flere anledninger. Generelt ble symptomatisk hypoglykemi unngått ved inntak av et måltid eller en matbit kort tid før eller etter administrering av INCRELEX.

Hypertrofi på injeksjonsstedet

Denne reaksjonen forekom hos 71 (17 %) personer i kliniske studier og var generelt forbundet med mangel på tilstrekkelig variasjon av injeksjonssted. Når injeksjonene ble fordelt bedre opphørte tilstanden.

Tonsillehypertrofi

Dette ble observert hos 38 (9 %) personer, spesielt i de første 1-2 årene med behandling, og med mindre tonsillevekst i påfølgende år.

Snorking

Dette forekom generelt det første behandlingsåret og ble rapportert hos 30 personer (7 %).

Intrakraniell hypertensjon/økt intrakranielt trykk

Dette forekom hos 4 personer (0,96 %). Hos to personer ble INCRELEX seponert og behandlingen ble ikke gjenopptatt, hos to personer ble behandling gjenopptatt med redusert dose INCRELEX og tilstanden oppstod ikke igjen. Alle 4 pasienter kom fra hendelsen uten følgetilstander.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan føre til hypoglykemi. Behandling av akutt overdosering av mekasermin bør være rettet mot å lindre enhver hypoglykemisk effekt. Oral glukose eller mat skal inntas. Dersom overdoseringen resulterer i bevissthetstap, kan det være behov for intravenøs glukose eller parenteralt glukagon for å reversere de hypoglykemiske effektene.

Overdosering over lang tid kan føre til tegn og symptomer på akromegali eller gigantisme. Overdosering kan føre til suprafysiologiske IGF-1-nivåer og kan øke risikoen for benigne- og maligne neoplasier.

I tilfeller av akutte eller kroniske overdoser må Increlex seponeres øyeblikkelig. Dersom behandling med Increlex gjenopptas, skal dosen ikke overskride anbefalt daglig dose (se pkt. 4.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyseforlapphormoner og analoger, somatropin og somatropinagonister, ATC-kode: H01AC03

Mekasermin er en human insulinliknende vekstfaktor-1 framstilt ved rekombinant DNA-teknologi. IGF-1 består av en enkelt kjede med 70 aminosyrer med tre intramolekylære disulfidbindinger og en molekylvekt på 7649 dalton. Preparatets aminosyresekvens er identisk med endogent humant IGF-1. Rekombinant humant IGF-1-protein er syntetisert i bakterier (*E. coli*) som er modifisert ved innsetting av genet for humant IGF-1.

Virkningsmekanisme

Insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) er den viktigste hormonelle mediator for høydevekst. Under normale forhold vil veksthormonet (GH) bindes til sin reseptor i leveren og annet vev og stimulere syntese/sekresjon av IGF-1. I målvevet vil type 1 IGF-1-reseptoren, som er homolog til insulinreseptoren, bli aktivert av IGF-1. Dette fører til intracellulær signaloverføring som vil stimulere multiple prosesser og føre til høydevekst. De metabolske aktivitetene til IGF-1 er delvis rettet mot stimulering av opptak av glukose, fettsyrer og aminosyrer, slik at metabolismen fremmer vekst av vev.

Farmakodynamiske effekter

Endogent humant IGF-1 er vist å påvirke følgende prosesser:

Vevsvekst

Skjelettvekst foregår i epifyseskivene på enden av bein som vokser. Vekst og metabolisme av cellene i epifyseskivene er direkte stimulert av veksthormon (GH) og IGF-1.

Organvekst: Behandling med rekombinant humant IGF-1 hos rotter med mangel på IGF-1 resulterte i hel kroppsvekst samt organvekst.

Cellevekst: IGF-1-reseptorer finnes i de fleste typer celler og vev. IGF-1 har mitogen aktivitet som fører til et økt antall celler i kroppen.

Karbohydratmetabolisme

IGF-1 hemmer glukoseproduksjonen i leveren, stimulerer perifer glukoseutnyttelse og kan redusere blodglukose og forårsake hypoglykemi.

IGF-1 har hemmende effekt på insulinsekresjonen.

Bein-/mineralmetabolisme

Sirkulerende IGF-1 spiller en viktig rolle i ervervelse og vedlikehold av beinmasse. IGF-1 øker beintetthet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fem kliniske studier (4 åpne og 1 dobbeltblindet, placebokontrollert) ble utført med INCRELEX.

Subkutane doser med mekasermin, vanligvis 60-120 µg/kg to ganger daglig (BID), ble administrert til 92 pediatriske pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1. Pasientene ble inkludert i studien på bakgrunn av ekstremt kort vekst, langsomme vekstrater, lave konsentrasjoner av IGF-1 i serum og normal utskillelse av veksthormon (GH). Åttitre (83) av 92 pasienter var behandlingsnaive overfor INCRELEX ved basislinjen og 81 fullførte minst ett års behandling med INCRELEX.

Basislinjekarakteristikker for de 81 pasientene som ble evaluert i primære og sekundære effektanalyser fra de kombinerte studiene var (gjennomsnitt ± SD): kronologisk alder (år): $6,8 \pm 3,8$; aldersspenn (år): 1,7 til 17,5; høyde (cm): $84,1 \pm 15,8$, høyde SDS: $-6,9 \pm 1,8$, veksthastighet (cm/år): $2,6 \pm 1,7$; veksthastighet SDS: $-3,4 \pm 1,6$, IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$, IGF-1 SDS: $-4,2 \pm 2,0$ og beinalder (år):

3,8 ± 2,8. Av disse hadde 72 (89 %) Laron-syndromlignende fenotype, 7 (9 %) hadde delesjon av veksthormongen, 1 (1 %) hadde nøytraliserende antistoffer mot veksthormon (GH) og 1 (1 %) hadde isolert genetisk GH-mangel. 46 (57 %) av disse pasientene var menn og 66 (81 %) var av kaukasisk opprinnelse. 74 (91 %) av pasientene var prepubertale ved basislinje.

Årlige resultater for veksthastighet, veksthastighet SDS og høyde SDS opptil 8 år er vist i tabell 2. Data for veksthastighet før behandling var tilgjengelig for 75 pasienter. Veksthastigheten ved et gitt år med behandling ble sammenlignet ved hjelp av parvise t-tester mot veksthastigheten før behandling for de samme pasientene ved fullført behandlingsår. Veksthastighet for år 2-8 forble statistisk større enn basislinjen. For de 21 behandlingsnaive individene med nær voksen høyde, var gjennomsnittlig (± SD) forskjell mellom observert vekstøkning versus forventet vekst ved Laron ca. 13 cm (± 8 cm) etter gjennomsnittlig 11 års behandlingstid.

Tabell 2: Årlige høyderesultater for antall år behandlet med INCRELEX

	Pre-Tx	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7	År 8
Veksthastighet (cm/år)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Gjennomsnitt (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)
Gjennomsnitt (SD) for endring fra 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-verdi for endring fra pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Veksthastighet SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Gjennomsnitt (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)
Gjennomsnitt (SD) for endring fra 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-verdi for endring fra pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Høyde SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Gjennomsnitt (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)
Gjennomsnitt (SD) for endring fra pre-Tx		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
P-verdi for endring fra pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = Før behandling; SD = Standardavvik; SDS = Standardavviksscore

[1] P-verdier for sammenligning versus pre-Tx-verdier ble beregnet ved bruk av parvise t-tester.

For pasienter med tilgjengelig beinalder i minst 6 år etter behandlingsstart var gjennomsnittlig økning i beinalder sammenlignbar med gjennomsnittlig økning i kronologisk alder. Det synes ikke å være noen klinisk signifikant fremskynding i beinalder i forhold til kronologisk alder hos disse individene.

Effekten er doseavhengig. En dose på 120 mikrogram/kg gitt subkutant to ganger daglig var forbundet med størst vekstrespons.

Blandt alle pasienter inkludert i sikkerhetsevalueringen (n=92) rapporterte 83 % av pasientene minst én bivirkning i løpet av studiene. Det var ingen dødsfall i løpet av studiene. Ingen pasienter avsluttet studiene grunnet bivirkninger.

Hypoglykemi var den hyppigst rapporterte bivirkningen og tilstrekkelig påpasselighet må gis til måltider i forbindelse med dosering.

Dette legemidlet er blitt godkjent på “særskilt grunnlag”.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsforekomst.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte subkutane biotilgjengeligheten av mekasermin hos pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1 er ikke fastslått. Biotilgjengeligheten av mekasermin etter subkutan administrering hos friske personer er rapportert å være ca. 100 %.

Distribusjon

I blod er IGF-1 bundet til seks IGF-bindingsproteiner (IGFBP), med tilnærmet 80 % bundet som et kompleks med IGFBP-3 og en syrelabil subenhet. Pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1 har redusert mengde IGFBP-3, noe som resulterer i økt clearance av IGF-1 hos disse pasientene sammenlignet med friske personer. Det totale distribusjonsvolumet av IGF-1 (gjennomsnitt $\pm$ SD) etter subkutan administrering av INCRELEX hos 12 pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1 er beregnet til å være 0,257 ($\pm$ 0,073) liter/kg ved en mekasermindose på 0,045 mg/kg, og er beregnet til å øke når mekasermindosen øker. Tilgjengelig informasjon vedrørende konsentrasjon av ubundet IGF-1 etter administrering av INCRELEX er begrenset.

Biotransformasjon

Både lever og nyre er vist å metabolisere IGF-1.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid, $t_{1/2}$, av total mengde IGF-1 etter en enkel subkutan administrering av 0,12 mg/kg hos tre pediatriske pasienter med alvorlig primær mangel på IGF-1, er beregnet til å være 5,8 timer. Clearance av total mengde IGF-1 er omvendt proporsjonal med IGFBP-3-nivåene i serum, og total systemisk clearance av IGF-1(CL/F) er beregnet til å være 0,04 liter/time/kg ved 3 mg/liter IGFBP-3 hos 12 pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetikken til INCRELEX er ikke undersøkt hos pasienter over 65 år.

Barn

Farmakokinetikken til INCRELEX er ikke undersøkt hos barn under 12 år.

Kjønn

Hos ungdom med primær mangel på IGF-1, og hos friske voksne, var det ingen tydelig forskjell mellom menn og kvinner i farmakokinetikken til INCRELEX.

Rase

Ingen tilgjengelig informasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier er utført på barn med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til mekasermin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr etter eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

Reproduksjonstoksisitet

I rotter og kaniner ble reproduksjonstoksisitet studert etter intravenøs, men ikke etter subkutan administrering (vanlig klinisk administreringsmåte). Disse studiene indikerte hverken direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på fertilitet og graviditet, men på grunn av de forskjellige administreringsmåtene er relevansen av disse funnene uklare. Overgang av mekasermin til placenta ble ikke studert.

Karsinogent potensiale

Mekasermin ble administrert subkutan i Sprague Dawley rotter med doser på 0, 0,25, 1, 4, og 10 mg/kg/dag i opptil 2 år. En økt forekomst av adrenal medullær hyperplasi og feokromocytom ble observert i hannrotter ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere (≥ 1 gang den kliniske eksponering med maksimal anbefalt human dose basert på AUC), og hos hunnrotter ved alle dosenivåer ($\geq 0,3$ ganger den kliniske eksponeringen med maksimal anbefalt human dose basert på AUC).

En økt forekomst av keratoacanthoma i huden ble observert hos hannrotter ved doser på 4 og 10 mg/kg/dag (≥ 4 ganger eksponeringen med maksimal anbefalt human dose basert på AUC). En økt forekomst av karsinom i brystkjertel hos både hann- og hunnrotter ble observert i dyr behandlet med 10 mg/kg/dag (7 ganger eksponeringen med maksimal anbefalt human dose basert på AUC). Økt dødelighet sekundært til IGF-1-indusert hypoglykemi ble observert i karsinogenitetsstudiene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzylalkohol
Natriumklorid
Polysorbat 20
Konsentrert eddiksyre
Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter anbrudd:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 30 dager ved 2 °C - 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn kan legemidlet oppbevares i maksimum 30 dager ved 2 °C - 8 °C etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass (type I-glass) lukket med propp (klorobutyl/isoprenpolymer) med forsegling (farget plast).

Hvert hetteglass inneholder 4 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

INCRELEX leveres som en multidose-oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/402/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03 August 2007

Dato for siste fornyelse: 16. juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ
SÆRSKILT GRUNNLAG**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sveits

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Frankrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis dato for innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ved markedsføring må innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) sørge for at alle leger som forventes å forskrive INCRELEX får en "informasjonspakke til leger" som inneholder følgende:

- Produktinformasjon
- Informasjon til leger om INCRELEX (informasjonskort, doseringsveiledninger og en dosekalkulator)
- Pasientinformasjonspakke

Informasjon til leger om INCRELEX skal inneholde følgende hovedelementer:

- Dokumentering av diagnosen alvorlig primær mangel på IG-1.
- Opplæring av foresatte vedrørende tegn, symptomer og behandling av hypoglykemi, inkludert injeksjon av glukagon.
- Veiledning av foresatte angående nytten av behandling med INCRELEX kontra den økte risikoen for benign- og malign neoplasi.
- INCRELEX er kontraindisert hos barn og ungdom med aktiv eller mistenkt neoplasi eller en tilstand eller sykehistorie som øker risikoen for benign- eller malign neoplasi, og behandling skal avbrytes dersom det oppstår tegn på neoplasi.
- Dokumentert vurdering av pasientens sykehistorie og risikofaktorer for malignitet, for å sikre at kontraindikasjoner er ekskludert.
- Informasjon til foresatte om at de bør overvåke utviklingen av enhver ny vekst eller tegn og symptomer potensielt relatert til benign- eller malign neoplasi og ved mistanke umiddelbart rapportere videre om dette til egnet helsepersonell.
- Dosering i bruksanvisning som følges nøye for å unngå overdose, og alle overdoser skal behandles med seponering av behandling eller ved dosereduksjon.
- Pasientene bør gjennomgå regelmessige undersøkelser av øre, nese og hals og ved tegn på kliniske symptomer for å utelukke potensielle komplikasjoner, eller for å initiere relevant behandling.
- Utføre en rutinemessig funduskopiundersøkelse før behandlingsstart, og deretter regelmessig under behandling eller dersom det oppstår kliniske symptomer.
- Glidning av lårbeinhodets epifyseskiver og progresjon av skoliose kan forekomme hos pasienter som opplever rask vekst. Disse tilstandene bør overvåkes under behandling med INCRELEX.
- Informasjon til foresatte og pasienter om muligheten for systemiske allergiske reaksjoner, og dersom dette oppstår skal behandlingen avbrytes og medisinsk hjelp oppsøkes umiddelbart.
- Informasjon om immunogenetisk prøve.

Informasjon om INCRELEX til pasienter skal inneholde følgende:

- At INCRELEX bør administreres rett før eller etter et måltid eller en matbit på grunn av dens insulinliknende hypoglykemiske effekter.
- Tegn og symptomer på hypoglykemi. Instruksjoner vedrørende behandling av hypoglykemi. Foresatte og omsorgspersoner bør alltid påse at barnet har tilgang til en sukkerkilde. Instruksjoner vedrørende administrering av glukagon ved alvorlige tilfeller av hypoglykemi.
- INCRELEX bør ikke administreres hvis pasienten av eller annen grunn ikke er i stand til å spise. INCRELEX-dosen må ikke dobles for å erstatte en eller flere utelatte doser.
- Unngå deltagelse i høyrisikoaktiviteter (som kraftig fysisk aktivitet) de første 2-3 timene etter dosering. Dette gjelder spesielt ved oppstart av INCRELEX-behandling inntil det er etablert en veltolerert INCRELEX-dosering.

- At pasienten eller de foresatte umiddelbart skal rapportere til egnet helsepersonell så fort det er mistanke om at pasienten utvikler benign- eller malign neoplasi.
- Instruksjoner vedrørende endring og variasjon av injeksjonssteder for hver injeksjon for å unngå dannelse av lipohypertrofi (fettpute).
- Instruksjoner vedrørende rapportering dersom det oppstår snorking eller forverring av snorking som kan tyde på forstørrede mandler og/eller adenoider som kan oppstå etter behandling med INCRELEX.
- Rapportering til lege dersom det oppstår alvorlig hodepine, uklart syn med samtidig kvalme og oppkast.
- Rapportering til lege dersom det oppstår halting eller klage på hofte- eller knesmerter slik at det kan undersøkes.

I tillegg vil det være en doseringsveiledning og en dosekalkulator som legen og pasientene kan bruke til å finne informasjon om individuell doseeskalering for å minimalisere risikoen for feilmedisinering og hypoglykemi.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD

Ettersom dette er en godkjenning under eksepsjonelle forhold som følger artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring: For å evaluere langtidssikkerhet for mekasermin etter oppstart av behandling i tidlig barndom og med fortsettelse inn i voksenlivet, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet (Global Increlex Patient Registry).	N/A, Årlige studierapporter vil bli sendt inn sammen med årlig reevaluering

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

INCRELEX 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

mekasermin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 10 mg mekasermin.

Hvert hetteglass inneholder 40 mg mekasermin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: benzylalkohol, natriumklorid, polysorbat 20, konsentrert eddiksyre, natriumacetat og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 4 ml til flergangsbruk.

40 mg/4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

Brukes innen 30 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/402/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

INCRELEX

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

INCRELEX 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
mekasermin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/4 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

INCRELEX 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning mekasermin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva INCRELEX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker INCRELEX
3. Hvordan du bruker INCRELEX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INCRELEX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva INCRELEX er og hva det brukes mot

- INCRELEX er en væske som inneholder mekasermin som er en kunstig framstilt insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1), som ligner på det IGF-1 kroppen din lager.
- Det brukes til å behandle barn og unge i alderen 12-18 år som er veldig korte for alderen fordi kroppen selv ikke lager nok IGF-1. Denne tilstanden kalles primær mangel på IGF-1.

2. Hva du må vite før du bruker INCRELEX

Bruk ikke INCRELEX

- dersom du har en ondartet eller godartet svulst
- dersom du tidligere har hatt kreft
- dersom du har noen tilstander som kan øke risikoen for å få kreft
- dersom du er allergisk overfor mekasermin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- til for tidlig fødte barn eller nyfødte, fordi det inneholder benzylalkohol.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er en økt risiko for å få svulster (både ondartede og godartede) hos barn og ungdom som behandles med INCRELEX. Fortell legen din umiddelbart om enhver ny vekst, hudskade eller uventede symptomer som oppstår under eller etter behandling, siden mekasermin kan spille en rolle i utviklingen av kreft..

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker INCRELEX.

- dersom du har skjev ryggrad (skoliose). Da bør du overvåkes med hensyn på utvikling av skoliosen.
- hvis du utvikler halting eller hofte- eller knesmerter.
- hvis du har forstørrede mandler (tonsillehypertrofi). Da bør du undersøkes regelmessig.

- hvis du har symptomer på økt trykk i hjernen (intrakraniell hypertensjon), slik som synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og/eller oppkast. Rådfør deg i slike tilfeller med legen.
- hvis du har en lokal reaksjon på injeksjonsstedet eller en generell allergisk reaksjon ved bruk av INCRELEX. Kontakt lege så raskt som mulig hvis du får et lokalt utslett. Søk øyeblikkelig legehjelp hvis du får en generell allergisk reaksjon (elveblest, pusteproblemer, følelse av å besvime eller kollaps og generell uvelhet).
- hvis du er ferdig utvokst (beinvekstplatene er lukket). I slike tilfeller kan ikke INCRELEX hjelpe deg å vokse og skal ikke brukes.

Barn under 2 år

Bruk av dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn under 2 år og anbefales derfor ikke.

Andre legemidler og INCRELEX

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å informere legen hvis du tar insulin eller andre legemidler mot diabetes (sukkersyke). Det kan være behov for å justere dosen av disse legemidlene.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Alle fertile kvinner bør ha en negativ graviditetstest før behandling med mekasermin. Fertile kvinner bør også bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Behandling med mekasermin bør avbrytes ved graviditet.

Mekasermin bør ikke gis til ammende.

Kjøring og bruk av maskiner

Mekasermin kan føre til for lavt blodsukker (hypoglykemi) (svært vanlig bivirkning, se avsnitt 4) som kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner, fordi konsentrasjons- og reaksjonsevnen kan bli redusert.

Du bør unngå å delta i alle former for høyrisikoaktiviteter (f.eks. bilkjøring) de første 2-3 timene etter dosering. Dette gjelder spesielt i begynnelsen av behandlingen med INCRELEX, inntil det er funnet en dose av INCRELEX som ikke gir bivirkninger som kan føre til at slike aktiviteter blir risikable.

INCRELEX inneholder benzylalkohol og natrium

INCRELEX inneholder benzylalkohol som et konserveringsmiddel som kan forårsake forgiftninger og allergiske reaksjoner hos spedbarn og barn opp til 3 år.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker INCRELEX

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen er 0,04-0,12 mg/kg av pasientens vekt injisert to ganger daglig. Se "Bruksanvisning" til slutt i dette pakningsvedlegget.

Injiser INCRELEX rett under huden kort tid før eller etter et måltid eller en matbit, fordi det kan ha insulinliknende hypoglykemiske virkninger og dermed redusere blodsukkernivået (se hypoglykemi i pkt. 4). Hvis du av en eller annen grunn ikke kan spise, ikke injiser dosen med INCRELEX. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Den neste dosen bør tas som vanlig, med et måltid eller en matbit.

Injiser INCRELEX rett under huden på din overarm, lår, mageregion eller seteregion. Varier injeksjonssted for hver injeksjon. Du må aldri injisere i en blodåre eller i en muskel.

Bruk bare INCRELEX som er klar eller fargeløs.

Behandling med mekasermin er en langtidsbehandling. Kontakt legen hvis du ønsker mer informasjon.

Dersom du tar for mye av INCRELEX

Mekasermin kan, slik som insulin, senke blodsukkeret (se hypoglykemi i pkt. 4).

Dersom du har injisert mer INCRELEX enn det som er anbefalt, kontakt lege umiddelbart.

Akutt overdose kan føre til lavt blodsukker.

Behandling av akutt overdosering med mekasermin skal dreie seg om å rette opp mengden av blodsukker slik at det ikke blir for lavt. Sukkerholdig drikke eller mat bør inntas. Hvis pasienten ikke er våken eller klar nok til å drikke sukkerholdig væske, kan det være nødvendig å injisere glukagon i muskelen for å rette opp det lave blodsukkeret. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal sette en injeksjon med glukagon.

Overdosering over lang tid kan resultere i forstyrrelse av visse kroppsdeler (f.eks. hender, føtter, deler av ansiktet) eller overdreven vekst av hele kroppen. Om du mistenker overdosering over lang tid, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta INCRELEX

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom en dose er uteglemt skal den neste dosen ikke være større for å kompensere. Den neste dosen bør tas som vanlig, med et måltid eller matbit.

Dersom du avbryter behandling med INCRELEX

Dersom du avbryter behandlingen med mekasermin eller avslutter den for tidlig, kan dette påvirke resultatet av vekstbehandlingen. Rådfør deg med legen før du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkningene som forekommer hyppigst ved bruk av mekasermin er: lavt blodsukker (hypoglykemi), oppkast, reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine og mellomørebetennelse. Alvorlige allergiske reaksjoner er også rapportert ved bruk av INCRELEX. Hvis du opplever noen av disse tilstandene, bør du følge rådene som gis for hver tilstand i avsnittene under.

Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Ondartede og godartede svulster

En økning i både ondartede og godartede svulster har blitt sett hos pasienter behandlet med INCRELEX. Risikoen for slike svulster kan være høyere dersom INCRELEX brukes til å behandle andre tilstander enn de som er angitt i pkt. 1, eller ved bruk av høyere doser enn det som er anbefalt (se avsnitt 3).

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi)

Generalisert elveblest, pusteproblemer, svimmelhet, hevelse i ansikt og/eller svelg er rapportert etter bruk av mekasermin. Stopp bruk av INCRELEX umiddelbart og oppsøk akutt medisinsk hjelp før du utvikler en alvorlig allergisk reaksjon.

Lokale allergiske reaksjoner på injeksjonsstedet (kløe, elveblest) er også rapportert.

Hårtap (alopecia)

Det er også rapportert om hårtap etter bruk av mekasermin.

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

Lavt blodsukker (hypoglykemi)

Mekasermin kan, slik som insulin, senke blodsukkeret. Tegn på lavt blodsukker er: svimmelhet, tretthet, rastløshet, sult, irritabilitet, konsentrasjonsproblemer, svette, kvalme, og raske eller uregelmessige hjerteslag.

Alvorlige tilfeller av lavt blodsukker kan medføre bevisstløshet, kramper eller død. Stopp bruk av INCRELEX umiddelbart og oppsøk akutt medisinsk hjelp hvis du får kramper eller blir bevisstløs.

Dersom du bruker INCRELEX, bør du unngå deltagelse i høyrisikoaktiviteter (slik som kraftig fysisk aktivitet) i 2-3 timer etter injeksjon av INCRELEX, spesielt i begynnelsen av behandlingen med INCRELEX.

Før du starter behandling med INCRELEX vil legen eller sykepleieren informere deg om hvordan du skal behandle lavt blodsukker. Du bør alltid ha tilgang til sukker, slik som appelsinjuice, glukosegelé, sukkertøy eller melk, i tilfelle det oppstår symptomer på lavt blodsukker. Ved alvorlige tilfeller av lavt blodsukker der du ikke er ved bevissthet og ikke er i stand til å drikke sukkerholdig drikke, skal det settes en injeksjon med glukagon. Legen eller sykepleier vil vise deg hvordan du setter injeksjonen. Glukagon øker blodsukkeret når det blir injisert. Det er viktig at du har en velbalansert diett som inkluderer protein og fett slik som kjøtt og ost, i tillegg til sukkerholdig mat.

Blodsukkeret ditt (glukose) skal måles i fingertuppen før hvert måltid ved oppstart av behandlingen og fram til en godt tolerert dose er fastslått. Hvis hyppige symptomer på lavt blodsukker eller alvorlig lavt blodsukker oppstår, skal målingene av blodsukkeret fortsette uavhengig av matinntak og, hvis mulig, når en hendelse oppstår.

Økning av vev ved injeksjonsstedet (hypertrofi) og blåmerker

Dette kan unngås ved å bytte injeksjonssted for hver injeksjon (variasjon av injeksjonssted).

Fordøyelsessystemet

Oppkast og smerter i øvre del av magen har forekommet ved behandling med mekasermin.

Infeksjoner

Mellomøreinfeksjoner er observert hos barn ved behandling med mekasermin.

Muskel/skjelettsystemet

Leddsmerter og smerter i lemmer har forekommet ved behandling med mekasermin.

Nervesystemet

Hodepine har forekommet ved behandling med mekasermin.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

Kramper

Kramper (anfall) er sett ved behandling med mekasermin.

Svimmelhet og skjelving er også rapportert ved behandling med mekasermin.

Hjerteproblemer

Høy puls og unormale hjertelyder er rapportert ved behandling med mekasermin.

Økt blodsukker (hyperglykemi)

Økt blodsukker er også sett ved behandling med mekasermin.

Forstørrede mandler

Mekasermin kan forstørre mandlene dine. Tegn på forstørrede mandler inkluderer snorking, pusteproblemer eller svelgeproblemer, søvnapné (en tilstand hvor pusten stopper opp i en kort periode under søvn) eller væske i mellomøret, samt infeksjoner i øret. Søvnnapné kan forårsake overdreven søvninghet på dagtid. Ta kontakt med lege hvis du blir plaget med disse symptomene. Legen bør regelmessig undersøke mandlene dine.

Forstørret thymus

Forstørret thymus (et spesialisert organ i immunsystemet) er sett ved behandling med mekasermin.

Papilleødem

En hevelse på baksiden av øyet (på grunn av økt trykk inne i hjernen) kan muligens observeres av lege eller optiker under behandling med mekasermin.

Hypoakusi (hørselstap)

Hypoakusi (hørselstap), øresmerter og væske i mellomøret er sett ved behandling med INCRELEX. Informer legen dersom du får problemer med hørselen.

Forverring av skoliose (forårsaket av hurtig vekst)

Hvis du har skoliose (skjev ryggrad), vil det være behov for ofte å undersøke om ryggraden har blitt skjevare. Muskelsmerter er også sett ved behandling med mekasermin.

Kjønnsorganer og bryst

Forstørrede bryster er rapportert ved behandling med mekasermin.

Fordøyelsessystem

Smerter i magen har forekommet ved behandling med mekasermin.

Hud- og hårforandringer

Fortykket hud, føflekker og unormal hårstruktur er sett ved behandling med mekasermin.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner inkludert smerte, irritasjon, blødning, blåmerker, rødhet og hardhet er rapportert ved behandling med INCRELEX. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan unngås ved å bytte injeksjonssted for hver injeksjon (variasjon av injeksjonssted).

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

Økt trykk i hjernen (intrakraniell hypertensjon)

INCRELEX kan noen ganger forårsake midlertidig økt trykk i hjernen. Symptomer på intrakraniell hypertensjon kan omfatte synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og/eller oppkast. Informer legen umiddelbart hvis du har noen av disse symptomene. Legen din kan undersøke om intrakraniell hypertensjon er tilstede. Hvis dette er tilfelle, kan legen din beslutte å midlertidig redusere eller avslutte behandlingen med mekasermin. Behandling med mekasermin kan startes opp igjen etter at hendelsen er overstått.

Hjerteforandringer

Hos noen pasienter som ble behandlet med mekasermin viste en ultralydundersøkelse av hjertet (ekkokardiogram) forstørrelse av hjertemuskelen og unormal hjerteklaffunksjon. Legen din kan utføre en slik undersøkelse før, under og etter behandling med mekasermin.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner som inkluderer utslett, opphovning og fettkuler er rapportert ved behandling med INCRELEX. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan unngås ved å endre injeksjonssted for hver injeksjon (rotasjon av injeksjonssted).

Vektøkning

Vektøkning har vært observert ved behandling med mekasermin.

Andre sjeldne bivirkninger sett ved behandling med mekasermin inkluderer depresjon, nervøsitet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer INCRELEX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at hetteglasset er åpnet kan det oppbevares i opptil 30 dager ved 2 °C – 8 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av INCRELEX

- Virkestoff er mekasermin. 1 ml inneholder 10 mg mekasermin. Hvert hetteglass inneholder 40 mg mekasermin.
- Andre innholdsstoffer er: benzylalkohol, natriumklorid, polysorbat 20, konsentrert eddiksyre, natriumacetat og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «INCRELEX inneholder benzylalkohol og natrium»).

Hvordan INCRELEX ser ut og innholdet i pakningen

INCRELEX er en fargeløs til svakt gul og klar til svakt opaliserende injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon). Leveres i hetteglass som er lukket med propp og forseglet. Hetteglasset inneholder 4 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse med 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Frankrike

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България
Biomapas UAB
Tel: +370 37 366307

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67622233

Česká republika
Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva
Ipsen Pharma Lietuvos filialas
Lietuva
Tel. + 370 37 337854

Hrvatska
Biomapas Zagreb d.o.o.,
Tel: +385 17 757 094

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország
Ipsen Pharma SAS Magyarországi
Tel: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 262043289

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 23 55 41 600

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 6015540

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España
Ipsen Pharma S.A.
Tel: + 34 936 858 100

Slovenija
Biomapas UAB
Tel: +370 37 366307

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

SLOVENSKÁ REPUBLIKA
Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Ireland
Tel: + 44(0)1753 627777

România
Ipsen Pharma
România
Tel/Тел.: + 40 (021) 231 27 20

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsforekomst. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

BRUKSANVISNING

INCRELEX skal bare injiseres ved bruk av sterile engangssprøyter og kanyler som kan skaffes av din lege, apotek eller sykepleier. Sprøytene skal ha et lite nok volum til at den forskrevne dosen kan trekkes opp fra hetteglasset med rimelig nøyaktighet.

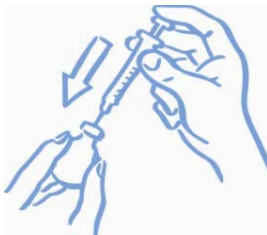
Klargjøring av dose

1. Vask hendene før du klargjør INCRELEX til injeksjon.
2. Bruk en ny engangskanyle og en ny engangssprøyte hver gang du setter en dose. Sprøytene og kanylene skal bare brukes én gang. Kast dem på en egnet måte i en beholder for skarpe ting (som en beholder for risikoavfall), hard plastbeholder (som en flaske med vaskemiddel), eller metallbeholder (som en tom kaffeboks). Kanyler og sprøyter må **aldri** deles med noen.
3. Kontrollér væsken for å være sikker på at den er klar og fargeløs. Den må ikke brukes etter utløpsdatoen (som er angitt på etiketten etter "EXP", og henviser til den siste dagen i den måneden) eller hvis den er uklar eller du kan se biter. Hvis et hetteglass fryses, skal det kastes. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes.
4. Hvis du bruker et nytt hetteglass, fjern beskyttelseshetten. Ikke fjern gummiproppen.
5. Tørk av gummiproppen på hetteglasset med en desinfeksjonsserviett for å hindre at hetteglasset forurenses av bakterier som kan tilføres ved gjentatte kanyleinnstikk (se Figur 1).



Figur 1: Tørk av toppen med en desinfeksjonsserviett

6. Før kanylen stikkes inn i hetteglasset, trekk sprøytstempet tilbake for å dra luft inn i sprøyten tilsvarende den forskrevne dosen. Stikk kanylen inn gjennom gummiproppen på hetteglasset og skyv inn stempet for å injisere luft i hetteglasset (se Figur 2).



Figur 2: Injiser luft i hetteglasset

7. La sprøyten være i hetteglasset og snu begge opp ned. Hold sprøyten og hetteglasset godt fast (se Figur 3).



Figur 3: Klargjøring til å trekke ut væske

8. Vær sikker på at kanylespissen er i væsken (se Figur 4). Trekk i stempelet for å trekke den riktige dosen inn i sprøyten (se Figur 5).



Figur 4: Spissen i væsken



Figur 5: Trekk ut riktig dose

9. Før du trekker kanylen ut av hetteglasset skal sprøyten sjekkes for luftbobler. Hvis det er bobler i sprøyten, hold hetteglasset og sprøyten med kanylen rett opp og bank lett på utsiden av sprøyten inntil boblene flyter opp til toppen. Skyv boblene ut med stempelet og trekk tilbake væske inntil du har den korrekte dosen (se Figur 6).



Figur 6: Fjern luftbobler og etterfyll sprøyten

10. Trekk kanylen ut fra hetteglasset og sett på beskyttelseshetten. Pass på at kanylen ikke berører noe. Du er nå klar til å injisere (se Figur 7).



Figur 7: Klar til injisering

Injisering av dosen:

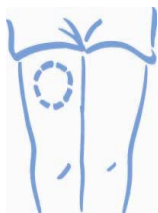
Injiser INCRELEX slik du er blitt vist av legen.

Sett ikke injeksjonen hvis du ikke er istand til å spise rett før eller etter injeksjonen.

1. Bestem deg for injeksjonsområdet – øvre arm, låret, setet eller magen (se under). Injeksjonsstedet bør endres for hver injeksjon (variér injeksjonsstedet). Dette gjøres for å unngå dannelse av en klump med fettvev under huden din (lipohypertrofi) som følge av gjentatte injeksjoner på samme sted.



Øvre arm



Låret



Setet



Magen

2. Bruk alkohol eller såpe og vann for å vaske huden der du skal sette injeksjonen. Injeksjonsstedet skal være tørt før du injiserer.

3. Klyp lett i huden. Sett inn kanylen slik du er blitt vist av legen. Slipp huden (se Figur A).



Figur A: Klyp lett i huden og injiser slik du er blitt vist

4. Skyv sprøyteteppelet sakte helt inn til du er sikker på at all væske er injisert. Trekk kanylen rett ut og trykk forsiktig i noen få sekunder på injeksjonsstedet med gas eller bomullsdott. **Ikke gni på området** (se Figur B).



Figur B: Press med gas eller bomull (ikke gni)

5. Følg legens instruksjoner for hvordan kanyler og sprøyter skal kastes. Sett ikke hetten på sprøyten igjen. Brukte kanyler og sprøyter skal legges i en beholder for skarpe ting (som en beholder for risikoavfall), hard plastbeholder (f.eks. en flaske med vaskemiddel) eller metallbeholder (f.eks. en tom kaffeboks). Disse beholderne skal forsegles og kasseres på en korrekt måte som beskrevet av legen din.