

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

INCRELEX 10 mg/ml, solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 10 mg de mecassermina\*.

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de mecassermina.

\*A mecassermina é um fator de crescimento-1 insulin-like (IGF-1) humano, recombinante, derivado de ADN, produzido por *Escherichia coli*.

Excipiente com efeito conhecido:

Um ml contém 9 mg de álcool benzílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução aquosa, límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento a longo prazo de deficiências do crescimento em crianças e adolescentes dos 2 aos 18 anos de idade com deficiência primária grave de fator de crescimento-1 insulin-like (IGFD primária).

A IGFD primária grave é definida por:

- altura com  $z\text{-score} \leq -3,0$  e
- níveis basais de IGF-1 inferiores ao percentil 2,5 para a idade e sexo e
- suficiência de GH (Hormona de Crescimento).
- Exclusão de formas secundárias de deficiência de IGF-1, tais como desnutrição, hipotireoidismo ou tratamento crónico com doses farmacológicas de anti-inflamatórios esteróides.

A IGFD primária grave inclui doentes com mutações no recetor de GH (GHR), na via de sinalização pós-GHR e defeitos no gene de IGF-1; eles não são deficitários em GH, não podendo por isso esperar-se que respondam adequadamente ao tratamento com GH exógena. Em alguns casos, quando considerado necessário, o médico pode decidir realizar uma prova de estimulação de IGF-1 para confirmação do diagnóstico.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com mecassermina deve ser orientado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com distúrbios do crescimento.

### Posologia

A dose deve ser individualizada para cada doente. A dose inicial recomendada de mecassermina é de 0,04 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia, administradas por injeção subcutânea. Caso não se verifiquem reações adversas significativas durante pelo menos uma semana, a dose pode ser aumentada em aumentos de 0,04 mg/kg até à dose máxima de 0,12 mg/kg, administradas duas vezes ao dia. Doses superiores a 0,12 mg/kg administradas duas vezes ao dia não foram avaliadas em crianças com IGFD primária grave.

Se a dose recomendada não for tolerada pelo doente, pode-se considerar o tratamento com uma dose mais baixa. O sucesso do tratamento deve ser avaliado com base na velocidade de crescimento. A dose mais baixa que esteve associada a aumentos substanciais do crescimento individual foi de 0,04 mg/kg duas vezes ao dia (b.i.d.).

### População pediátrica

A segurança e eficácia da mecassermina em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Por esta razão, este medicamento não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade.

### Populações especiais

#### *Insuficiência hepática*

Existem dados limitados sobre a farmacocinética da mecassermina em crianças com insuficiência hepática, nesta população específica de doentes com IGFD primária grave. Recomenda-se que a dose seja individualizada para cada doente, conforme descrito na posologia

#### *Insuficiência renal*

Existem dados limitados sobre a farmacocinética da mecassermina em crianças com insuficiência renal, nesta população específica de doentes com IGFD primária grave. Recomenda-se que a dose seja individualizada para cada doente, conforme descrito na posologia.

### Modo de administração

O INCRELEX deve ser administrado por injeção subcutânea pouco antes ou logo após uma refeição ou refeição ligeira. Caso ocorra hipoglicemia com as doses recomendadas, apesar da ingestão adequada de alimentos, a dose deve ser reduzida. Se o doente, por qualquer razão, for incapaz de comer, este medicamento deve ser suspenso. A dose de mecassermina nunca deve ser aumentada para compensar uma ou mais doses omitidas.

Os locais de injeção devem ser alternados para locais diferentes em cada injeção.

O INCRELEX não deve ser administrado por via intravenosa.

#### *Precaução a ter em conta antes de preparar ou administrar o medicamento*

A solução deve estar límpida imediatamente após retirada do frigorífico. Caso a solução se encontre turva ou contenha partículas, não deverá ser injetada.

O INCRELEX deve ser administrado utilizando seringas e agulhas de injeção estéreis descartáveis. O volume das seringas deve ser suficientemente pequeno para que a dose prescrita possa ser retirada do frasco com precisão razoável.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Suspeita de neoplasia ou neoplasia activa. A terapêutica deve ser descontinuada caso surja evidência de neoplasia.

Como o INCRELEX contém álcool benzílico, não deve ser dado a bebés prematuros ou recém-nascidos.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes de iniciar o tratamento com mecassermina, devem ser corrigidas deficiências da tiróide e nutricionais.

A mecassermina não é um substituto do tratamento com GH.

A mecassermina não deve ser utilizada para promover o crescimento em doentes com epífises fechadas.

A mecassermina deve ser administrada pouco antes ou logo após uma refeição ou refeição ligeira, por poder ter efeitos hipoglicémicos semelhantes aos da insulina. Deve ser dada especial atenção a crianças de tenra idade, crianças com historial de hipoglicemia e crianças com ingestão alimentar irregular. Os doentes devem evitar participar em quaisquer atividades de alto risco nas 2 a 3 horas após administração da dose, principalmente no início do tratamento com mecassermina, até ter sido estabelecida uma dose de INCRELEX bem tolerada. Se uma pessoa com hipoglicemia grave estiver inconsciente ou não conseguir, por outra razão, ingerir os alimentos normalmente, poderá ser necessária uma injeção de glucagom. As pessoas com um historial de hipoglicemia grave devem ter disponível glucagom. Na altura da prescrição inicial, os médicos devem instruir os pais relativamente aos sinais, sintomas e tratamento da hipoglicemia, incluindo a injeção de glucagon.

As doses de insulina e/ou outros medicamentos hipoglicemiantes podem necessitar de redução em diabéticos que estejam a utilizar este medicamento.

É recomendada a realização de um ecocardiograma antes do início do tratamento com mecassermina em todos os doentes. Os doentes que terminam o tratamento também devem realizar um ecocardiograma. Os doentes que apresentem sintomas cardiovasculares ou resultados de ecocardiograma anormais devem ser seguidos com regularidade através de avaliação ecocardiográfica.

Foi notificada hipertrofia de tecido linfóide (como por exemplo o amigdalino) associada a complicações, tais como ressonar, apneia do sono e exsudados crónicos do ouvido médio, com o uso deste medicamento. Para excluir estas potenciais complicações ou para iniciar um tratamento adequado, os doentes devem ser examinados periodicamente e quando ocorram sintomas clínicos.

Foi notificada hipertensão intracraniana (HI) com edema da papila ótica, perturbações da visão, cefaleias, náuseas e/ou vómitos em doentes tratados com mecassermina, tal como com a administração terapêutica de GH. Os sinais e sintomas associados a HI foram resolvidos após interrupção da administração. Recomenda-se um exame fundoscópico no início do tratamento com mecassermina, periodicamente durante o decurso do mesmo e quando ocorram sintomas clínicos.

Pode ocorrer deslizamento epífise femoral capital (com a possibilidade de causar necrose avascular) e progressão de escoliose em doentes que sofram crescimento rápido. Estas situações e outros sintomas e sinais que se sabe estarem associados ao tratamento com GH em geral devem ser monitorizados durante o tratamento com mecassermina. Deverá avaliar-se qualquer doente que comece a coxear ou a queixar-se de dores na anca ou nos joelhos.

Na experiência pós-comercialização em doentes tratados com INCRELEX, foram notificados casos de hipersensibilidade, urticária, prurido e eritema. Estes foram observados a nível sistémico e/ou circunscritos ao local de injeção. Foi notificado um pequeno número de casos indicadores de anafilaxia que requereram hospitalização. Os pais e os doentes devem ser informados de que são possíveis tais reações e que, caso ocorra uma reação alérgica sistémica, o tratamento deve ser interrompido e deve ser procurada assistência médica imediata.

O tratamento deve ser reconsiderado se, após um ano, os doentes continuarem a não manifestar uma resposta ao mesmo.

As pessoas que apresentem reações alérgicas ao IGF-1 injetado, que apresentem valores sanguíneos inesperadamente elevados de IGF-1 após a injeção ou que não demonstrem uma resposta de crescimento podem estar a ter uma resposta com anticorpos ao IGF-1 injetado. Nestes casos, devem seguir-se as instruções relativas aos testes de anticorpos.

#### Excipientes

O INCRELEX contém 9 mg/ml de álcool benzílico como conservante.

O álcool benzílico pode causar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até aos 3 anos de idade.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

As doses de insulina e/ou outros medicamentos hipoglicemiantes podem ter que ser reduzidas (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

Recomenda-se a realização de um teste de gravidez, que deverá ser negativo, em todas as mulheres em idade fértil antes do tratamento com mecassermina. Recomenda-se igualmente que todas as mulheres férteis utilizem uma contraceção adequada durante o tratamento

#### Gravidez

Existem dados nulos ou limitados sobre a utilização de mecassermina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

#### Amamentação

O INCRELEX não é recomendado durante o período de amamentação porque existe informação insuficiente sobre a excreção da mecassermina no leite humano.

#### Fertilidade

A mecassermina foi testada num ensaio de teratologia em ratos sem efeito sobre o feto até 16 mg/kg (20 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) tendo como base a Área Corporal) e num ensaio de teratologia em coelhos sem efeito sobre o feto com doses de 0,5 mg/kg (2 vezes a MRHD, tendo como base a Área Corporal). A mecassermina não exerceu quaisquer efeitos sobre a fertilidade em ratos com doses intravenosas de 0,25, 1 e 4 mg/dia (até 4 vezes a exposição clínica com a MRHD, tendo como base a AUC).

Os efeitos da mecassermina sobre as crianças por nascer não foram estudados. Por esta razão, não existe informação médica suficiente para determinar se existe um risco significativo para o feto. Não foram realizados estudos com a mecassermina em mulheres a amamentar. O INCRELEX não deve ser dado a mulheres grávidas ou a amamentar. É necessário um teste de gravidez com resultado negativo e uma contraceção adequada em todas as mulheres pré-menopáusicas em tratamento com INCRELEX.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O INCRELEX pode ter uma influência importante sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas em caso de episódio hipoglicémico. A hipoglicemia é uma reação adversa muito frequente. Hipoglicemia

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Os dados de reações adversas foram obtidos de um total de 413 doentes em ensaio clínico com IGFD primária severa. Foram também recolhidos dados de origem pós-comercialização.

As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram cefaleias (44%), hipoglicemia (28%), vômitos (26%), hipertrofia no local de injeção (17%) e otite média (17%).

Ocorreu hipertensão intracraniana/aumento da tensão intracraniana em 4% (0,96%) dos doentes dos ensaios clínicos, tendo ocorrido em doentes com idades compreendidas entre os 7 e os 9 anos de idade que nunca tinham feito tratamento.

Durante os ensaios clínicos realizados em outras indicações com um total aproximado de 300 doentes, receberam-se notificações de hipersensibilidade local e/ou sistémica de 8% dos doentes. Houve também notificações de hipersensibilidade sistémica na utilização pós-comercialização, onde alguns casos foram indicativos de anafilaxia. Foram também recebidas notificações pós-comercialização de reações alérgicas locais.

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra a mecassermina. Não foi observada redução do crescimento devido ao desenvolvimento de anticorpos.

##### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 contém as reações adversas muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) que ocorreram em ensaios clínicos. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foram identificadas outras reações adversas após aprovação do INCRELEX. Dado que estas reações são notificadas de forma voluntária por uma população de dimensão incerta, não é possível estimar com fiabilidade as suas frequências (desconhecido).

**Tabela 1: Reações Adversas**

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reações observadas nos ensaios clínicos</b>	<b>Reações observadas em ambiente pós-comercialização</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Frequente</u> : Hipertrofia do timo	
Doenças do sistema imunitário		<u>Desconhecido</u> : Hipersensibilidade sistémica (anafilaxia, urticária generalizada, angioedema, dispneia), Reações alérgicas locais no local de injeção (prurido, urticária)
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequente</u> : Hipoglicemia <u>Frequente</u> : Crise convulsiva hipoglicémica hiperglicemia	
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Pouco frequente</u> : Depressão*, nervosismo	
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequente</u> : Cefaleias <u>Frequente</u> : Convulsões, tonturas, tremor	

	<u>Pouco frequente</u> : hipertensão intracraniana benigna	
Afeções oculares	<u>Frequente</u> : Edema da papila ótica	
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Muito frequente</u> : Otite média <u>Frequente</u> : Hipoacusia, dor de ouvidos, líquido no ouvido médio	
Cardiopatias	<u>Frequente</u> : Sopros cardíacos, taquicardia <u>Pouco frequente</u> : Cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiência da válvula mitral, insuficiência da válvula tricúspida	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Frequente</u> : Síndrome de apneia do sono, hipertrofia adenoidal, hipertrofia amigdalina, risonar	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequente</u> : Vômitos, dor no abdômen superior <u>Frequente</u> : Dor abdominal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Frequente</u> : Hipertrofia cutânea, textura anormal do cabelo	<u>Desconhecido</u> : alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequente</u> : Artralgia, dor nas extremidades <u>Frequente</u> : Escoliose, mialgia	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequente</u> : Nevo melanocítico	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequente</u> : Ginecomastia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequente</u> : Hipertrofia do local de injeção, equimose no local de injeção <u>Frequente</u> : Dor no local de injeção, reação no local de injeção, hematoma no local de injeção, eritema no local de injeção, endurecimento no local de injeção, hemorragia no local de injeção, irritação no local de injeção <u>Pouco frequente</u> : Exantema no local de injeção, inchaço no local de injeção, lipohipertrofia	
Exames complementares de diagnóstico	<u>Pouco frequente</u> : Aumento de peso	
Procedimentos cirúrgicos e médicos	<u>Frequente</u> : Inserção de tubo auditivo	

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Hipersensibilidade sistêmica/local

###### *Ensaio Clínico:*

Durante ensaios clínicos para outras indicações (num total de aproximadamente 300 doentes), 8% dos doentes notificaram reações de hipersensibilidade local e/ou sistêmica. Todos os casos foram de intensidade ligeira a moderada e nenhum foi grave.

#### Notificações pós-comercialização:

A hipersensibilidade sistêmica incluiu sintomas como anafilaxia, urticária generalizada, angioedema e dispneia. Os sintomas nos casos indicativos de anafilaxia incluíram bolhas, angioedema e dispneia. Alguns doentes necessitaram de hospitalização. Numa administração posterior, os sintomas não voltaram a ocorrer em todos os doentes. Houve também notificações de reações alérgicas locais no local de injeção. Estas foram normalmente prurido e urticária.

#### Hipoglicemia

Dos 115 (28%) indivíduos que apresentaram um ou mais episódios de hipoglicemia, 6 apresentaram uma crise convulsiva hipoglicêmica em uma ou mais ocasiões. Em geral evitou-se uma hipoglicemia sintomática com o consumo de uma refeição ou refeição ligeira, pouco antes ou após a administração do INCRELEX.

#### Hipertrofia no local de injeção

Esta reação ocorreu em 71 (17%) indivíduos nos ensaios clínicos e esteve normalmente associada à falta de rotação adequada das injeções. Quando se dispersaram adequadamente as injeções, isto resolveu-se.

#### Hipertrofia amigdalina

Esta foi notada em 38 (9%) indivíduos, principalmente nos primeiros 1 a 2 anos de tratamento, com menor crescimento amigdalino nos anos seguintes.

#### Ressonar

Isto ocorreu normalmente no primeiro ano de tratamento e foi notificado em 30 indivíduos (7%).

#### Hipertensão intracraniana/aumento da pressão intracraniana

Esta ocorreu em 4 indivíduos (0,96%); em dois indivíduos o INCRELEX foi descontinuado e não reiniciado; em dois indivíduos o evento não recorreu após reinício de INCRELEX com uma dose reduzida. Os 4 indivíduos recuperaram sem sequelas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem aguda pode dar origem a hipoglicemia. A sobredosagem prolongada pode originar sinais e sintomas de acromegalia ou gigantismo.

O tratamento da sobredosagem aguda com mecassermina deve ser orientado no sentido de aliviar quaisquer efeitos hipoglicêmicos. Deve ser consumida glicose oral ou alimentos. Se a sobredosagem originar perda de consciência, poderá ser necessária a administração de glicose intravenosa ou glucagon parentérico para inverter os efeitos hipoglicêmicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e análogos, somatropina e agonistas da somatropina, código ATC: H01AC03

A mecassermina é um fator de crescimento-1 insulín-like (rhIGF-1) produzido através de tecnologia de ADN recombinante. O IGF-1 é composto por 70 aminoácidos em cadeia simples com três pontes dissulfureto intramoleculares e um peso molecular de 7649 daltons. A sequência de aminoácidos do

produto é idêntica à do IGF-1 endógeno humano. A proteína rhIGF-1 é sintetizada em bactérias (*E. coli*) que foram modificadas pela adição do gene do IGF-1 humano.

#### Mecanismo de ação

O fator de crescimento-1 insulin like (IGF-1) é o principal mediador hormonal do crescimento em altura. Em condições normais, a hormona de crescimento (GH) liga-se ao seu recetor no fígado e noutros tecidos, estimulando a síntese/secreção do IGF-1. Nos tecidos alvo, o recetor IGF-1 Tipo 1, que é homólogo ao recetor da insulina, é activado pelo IGF-1, originando sinais intracelulares que estimulam os múltiplos processos que conduzem ao crescimento em altura. As ações metabólicas do IGF-1 são em parte dirigidas à estimulação da absorção de glicose, ácidos gordos e aminoácidos, a fim de que o metabolismo suporte os tecidos em crescimento.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Foram demonstradas as seguintes ações do IGF-1 endógeno humano:

##### Crescimento dos Tecidos

O crescimento ósseo é feito nas placas epifisárias localizadas nas extremidades dos ossos em crescimento. O aumento e o metabolismo das células da placa epifisária são diretamente estimulados pela GH e pelo IGF-1.

Crescimento dos órgãos: o tratamento com rhIGF-1 de ratos com deficiência de IGF-1 resulta no crescimento de todo o corpo e órgãos.

Crescimento celular: os recetores de IGF-1 estão presentes na maior parte dos tipos de células e tecidos. O IGF-1 possui actividade mitogénica que origina um aumento do número de células no organismo.

##### Metabolismo dos Hidratos de Carbono

O IGF-1 suprime a produção de glicose hepática, estimula a utilização de glicose periférica e pode reduzir a glicemia e causar hipoglicemia.

O IGF-1 tem efeitos inibidores da secreção de insulina.

##### Metabolismo Ósseo/Mineral

O IGF-1 circulante desempenha um papel importante na aquisição e manutenção da massa óssea. O IGF-1 aumenta a densidade óssea.

#### Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados cinco estudos clínicos (4 abertos e 1 duplamente cego, controlados por placebo) com INCRELEX. Foram administradas doses subcutâneas de mecassermina, variando geralmente entre 60 a 120 µg/kg, administradas duas vezes ao dia (b.i.d.), a 92 doentes pediátricos com IGFD primária grave. Os doentes foram incluídos nos estudos com base numa estatura extremamente baixa, taxas de crescimento lentas, baixas concentrações séricas de IGF-1 e secreção normal de GH. Oitenta e três (83) dos 92 doentes nunca tinham tomado INCRELEX e 81 completaram pelo menos um ano de tratamento com INCRELEX. As características basais dos 81 doentes avaliados nas análises primárias e secundárias de eficácia a partir dos estudos combinados foram as seguintes (média ± DP): idade cronológica (anos): 6,8 ± 3,8; faixa etária (anos): 1.7 a 17.5; altura (cm): 4,1 ± 15,8; *score-Z* (SDS) da altura: -6,9 ± 1,8; velocidade de crescimento (cm/ano): 2,6 ± 1,7; SDS da velocidade de crescimento: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 4,5 ± 7,9; SDS do IGF-1: -4,2 ± 2,0; e idade óssea (anos): 3,8 ± 2,8. Destes, 72 (89%) tinham um fenótipo semelhante à síndrome de Laron; 7 (9%) tinham supressão do gene da GH, 1 (1%) tinha anticorpos contra a GH e 1 (1%) tinha uma deficiência de GH genética isolada. Quarenta e seis (57%) dos doentes eram do sexo masculino; 66 (81%) eram de raça caucasiana. Setenta e quatro (91%) dos doentes eram pré-púberes no início.

Os resultados anuais da velocidade de crescimento, SDS da velocidade de crescimento e SDS da altura até ao ano 8 são apresentados na Tabela 2. Estiveram disponíveis dados de velocidade de crescimento pré-tratamento de 75 doentes. As velocidades de crescimento num dado ano de tratamento foram comparadas com testes-t emparelhados, com as velocidades de crescimento pré-tratamento dos mesmos doentes que completaram aquele ano de tratamento. As velocidades de crescimento dos anos 2 ao 8 mantiveram-se estatisticamente superiores às iniciais. Quanto aos 21 indivíduos com altura

quase adulta que nunca tinha feito tratamento, a média ( $\pm$  DP) da diferença entre o aumento de altura observado em comparação com o esperado com Laron foi de aproximadamente 13 cm ( $\pm$  8 cm) após uma média de 11 anos de tratamento.

**Tabela 2: Resultados de Crescimento Anual por Número de Anos de Tratamento com INCRELEX**

	Pré-Trat.	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 6	Ano 7	Ano 8
<b>Velocidade de crescimento (cm/ano)</b>									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Média (DP)	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)
Média (DP) de alteração desde o pré-Trat.		+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)
Valor P da alteração desde o pré-Trat. [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
<b>SDS da Velocidade de crescimento</b>									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Média (DP)	-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)
Média (DP) de alteração desde o pré-Trat.		+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)
Valor P da alteração desde o pré-Trat. [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0001	0,0003
<b>SDS da Altura</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Média (DP)	-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)
Média (DP) de alteração desde o pré-Trat.		+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)
Valor P da alteração desde o pré-Trat. [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pré-Trat. = Pré-tratamento; DP = Desvio Padrão; SDS = *Score-z*

[1] Os valores P para comparação com os valores pré-Trat. foram calculados usando testes-t emparelhados.

Nos indivíduos com idade óssea disponível durante pelo menos 6 anos após início do tratamento, o aumento médio da idade óssea foi comparável ao aumento médio da idade cronológica; nestes indivíduos, não parece haver qualquer avanço clinicamente significativo da idade óssea em comparação com a idade cronológica.

A eficácia depende da dose. A dose de 120  $\mu$ g/kg administrada por via subcutânea (SC) e duas vezes ao dia (b.i.d.) esteve relacionada com as maiores respostas a nível de crescimento.

Entre todos os indivíduos incluídos na avaliação de segurança (n=92), 83% notificaram pelo menos um efeito adverso durante os ensaios. Não houve mortes durante os ensaios. Nenhum indivíduo descontinuou os ensaios devido a efeitos adversos.

O efeito adverso reportado com maior frequência foi hipoglicemia, devendo ser dada a devida atenção à alimentação em relação à administração da dose,

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Não foi determinada a biodisponibilidade subcutânea absoluta da mecassermina em doentes com IGF1 primária grave. Foi relatada uma biodisponibilidade da mecassermina em indivíduos saudáveis após administração subcutânea de aproximadamente 100%.

### Distribuição

No sangue, o IGF-1 encontra-se ligado a seis proteínas de ligação do IGF (IGFBPs), com cerca de 80% ligado sob a forma de complexo com IGFBP-3 e uma sub-unidade ácido-lábil. A IGFBP-3 está diminuída em indivíduos com IGF1 primária grave, originando uma maior depuração de IGF-1 nestes indivíduos relativamente a indivíduos saudáveis. O volume total de distribuição de IGF-1 (média  $\pm$  DP) após administração subcutânea de INCRELEX em 12 indivíduos com IGF1 primária grave é estimado como sendo de 0,257 ( $\pm$  0,073) l/kg com uma dose de mecassermina de 0,045 mg/kg, sendo previsto que aumente à medida que a dose de mecassermina aumenta. Existe pouca informação disponível sobre a concentração de IGF-1 livre após a administração de INCRELEX.

### Biotransformação

Tanto o fígado como o rim demonstraram metabolizar o IGF-1.

### Eliminação

Estima-se que o  $t_{1/2}$  terminal médio do IGF-1 total após administração única subcutânea de 0,12 mg/kg em três doentes pediátricos com IGF1 primária grave é de 5,8 horas. A depuração do IGF-1 total é inversamente proporcional aos níveis séricos de IGFBP-3 e estima-se que a depuração sistémica do IGF-1 total (CL/F) seja de 0,04 l/h/kg com 3 mg/l de IGFBP-3 em 12 indivíduos.

### Populações especiais

#### Idosos

A farmacocinética do INCRELEX não foi estudada em indivíduos com idade superior a 65 anos.

#### Crianças

A farmacocinética do INCRELEX não foi estudada em indivíduos com idade inferior a 12 anos.

#### Sexo

Em adolescentes com IGF1 primária e em adultos saudáveis, não existiram quaisquer diferenças aparentes da farmacocinética do INCRELEX entre indivíduos do sexo masculino e feminino.

#### Raça

Não existe informação disponível.

#### Compromisso renal

Não foram realizados estudos em crianças com compromisso renal.

#### Compromisso hepático

Não foram realizados estudos para determinar o efeito do compromisso hepático sobre a farmacocinética da mecassermina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

#### Toxicidade para a reprodução

Foi estudada a toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos após aplicação intravenosa, mas não após aplicação subcutânea (a via clínica normal). Estes estudos não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade e à gestação, mas devido à diferente via de aplicação, a importância destes resultados não é clara. Não foi estudada a passagem da mecassermina pela placenta.

#### Potencial carcinogénico

A mecassermina foi administrada por via subcutânea a ratos Sprague Dawley, em doses de 0, 0,25, 1, 4 e 10 mg/kg/dia durante 2 anos. Foi observado um aumento da incidência de hiperplasia da medula da supra-renal e feocromocitoma em ratos macho com as doses de 1 mg/kg/dia e superiores ( $\geq 1$  vez a exposição clínica com a dose máxima recomendada para humanos [DMRH] com base na AUC) e em ratos fêmea com todos os níveis de doses ( $\geq 0,3$  vezes a exposição clínica com a DMRH com base na AUC).

Foi observado um aumento da incidência de queratoacantoma na pele em ratos macho com as doses de 4 e 10 mg/kg/dia ( $\geq 4$  vezes a exposição com a DMRH com base na AUC). Foi observado um aumento da incidência de carcinoma da glândula mamária tanto em ratos macho como fêmea, em animais tratados com 10 mg/kg/dia (7 vezes a exposição com a DMRH com base na AUC). Nos estudos de carcinogénese, foi observada mortalidade excessiva devida a hipoglicemia induzida pelo IGF-1.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Álcool benzílico  
Cloreto de sódio  
Polisorbato 20  
Ácido acético glacial  
Acetato de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

#### Após a abertura

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 30 dias a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o medicamento pode ser conservado durante um período máximo de 30 dias a uma temperatura entre 2°C a 8°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de 5 ml (vidro do tipo I) fechado com uma rolha (polímero de bromobutilo/isopreno) e um selo (plástico lacado).

Cada frasco contém 4 ml de solução.

Embalagem de 1 frasco.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O INCRELEX é fornecido sob a forma de solução multi-dose.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/402/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização : 03 Agosto 2007

Data da última renovação: 03 Agosto 2012

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos; <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza AG  
Lonzastrasse  
CH-3930 Visp  
Suíça

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ethe Virton  
28100 Dreux  
França

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (Ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O detentor da autorização deve assegurar que, aquando da introdução no mercado, todos os médicos potencialmente prescritores do INCRELEX recebam um “pacote de informação médica” que contenha o seguinte:

- Informações sobre o produto
- Informações para o médico acerca do INCRELEX (cartão de informações, guia de dosagem e uma calculadora da dose)
- Pacote de informações para o doente

As informações para o médico acerca do INCRELEX deverão conter os seguintes elementos-chave:

- Deve instruir-se os pais relativamente aos sinais, sintomas e tratamento da hipoglicemia, incluindo a injeção de glucagom.
- Os doentes devem ser examinados aos ouvidos, nariz e garganta periodicamente e quando ocorram sintomas clínicos, para excluir estas complicações potenciais ou para iniciar um tratamento adequado.
- Deve efetuar-se um exame fundoscópico de rotina antes do início do tratamento e periodicamente durante o decurso do mesmo e quando ocorram sintomas clínicos.
- O INCRELEX está contraindicado na presença de neoplasia ativa ou de suspeita da mesma, devendo a terapêutica ser descontinuada caso ocorra evidência de neoplasia.
- Podem ocorrer epífises femorais capitais deformadas e progressão de escoliose em doentes que sofram crescimento rápido. Estas condições deverão ser monitorizadas durante o tratamento com INCRELEX.
- Deve informar-se os pais e os doentes de que são possíveis reações alérgicas sistémicas e que, caso ocorram, o tratamento deve ser interrompido e deve ser procurada assistência médica imediata.
- Informação sobre amostragem de imunogenicidade.

As informações para o doente acerca do INCRELEX deverão conter as seguintes informações:

- O INCRELEX deve ser administrado pouco antes ou logo após uma refeição ou refeição ligeira, por ter efeitos hipoglicémicos semelhantes aos da insulina.
- Os sinais e sintomas da hipoglicemia. Instruções sobre o tratamento da hipoglicemia. Os pais e prestadores de cuidados deverão certificar-se sempre de que a criança possui uma fonte de açúcar. Instruções sobre a administração de glucagom caso ocorra uma hipoglicemia grave.
- O INCRELEX não deverá ser administrado se o doente, por qualquer razão, for incapaz de comer. A dose de INCRELEX não deverá ser duplicada para compensar uma ou mais doses omitidas.
- Deve evitar-se participar em quaisquer atividades de alto risco (tal como em atividade física intensa) nas 2 a 3 horas após administração da dose, principalmente no início do tratamento com INCRELEX, até ter sido estabelecida uma dose de INCRELEX bem tolerada.
- Instruções para alternar e fazer a rotação do local de injeção aquando da administração de cada injeção para evitar o desenvolvimento de lipohipertrofia.
- Instruções para comunicar o facto de começar a ressonar ou do agravamento desta condição, o que pode indicar um aumento do crescimento das amígdalas e/ou adenoides após o início do tratamento com INCRELEX.
- Deve comunicar ao médico o início de cefaleias graves, visão turva e náuseas e vómitos associados.
- Qualquer doente que comece a coxear ou a queixar-se de dores na anca ou nos joelhos deve comunicar este fato ao seu médico para que estas condições possam ser avaliadas.

Além disso, este pacote de informações englobará um guia de dosagem e uma calculadora da dose que serão utilizados pelo médico e pelos doentes para incluírem informações sobre o aumento individualizado da dose, de modo a minimizar o risco de erros de medicação e de hipoglicemia.

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CONDIÇÕES EXCECIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o Artigo 14(8) do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá realizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Efetuar um estudo de segurança a longo prazo nos casos em que o tratamento com mecassermina é iniciado numa fase precoce da infância e continua até à idade adulta, a fim de investigar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Toxicidade a longo prazo em doentes que estejam a evidenciar alterações ao nível do desenvolvimento</li><li>• Possível ocorrência de neoplasias malignas, bem como de outros riscos</li></ul> <p>Os relatórios intermédios serão apresentados de dois em dois anos até o doente final ser seguido por um período de 5 anos.</p>	Relatório final em 2023

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

INCRELEX 10 mg/ml, solução injetável.  
mecassermina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)**

Cada ml contém 10 mg de mecassermina.  
Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de mecassermina.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: álcool benzílico, cloreto de sódio, polisorbato 20, ácido acético glacial, acetato de sódio e água para preparações injetáveis.  
Ver o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.  
Um frasco multi-dose de 4 ml.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL  
Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 30 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07402/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

INCRELEX

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

INCRELEX 10 mg/ml injetável  
mecassermina  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

4 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### INCRELEX 10 mg/ml solução injetável

Mecassermina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é INCRELEX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar INCRELEX
3. Como utilizar INCRELEX
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar INCRELEX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é INCRELEX e para que é utilizado

- INCRELEX é um líquido que contém mecassermina que é um fator de crescimento-1 *insulin like* (IGF-1), semelhante ao IGF-1 produzido pelo organismo.
- É usado para tratar crianças e adolescentes dos 2 aos 18 anos de idade que são muito baixos para a idade devido ao seu organismo não produzir IGF-1 suficiente. Esta situação médica é denominada deficiência primária de IGF-1.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar INCRELEX

##### Não utilize INCRELEX

- se tem alergia à mecassermina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver cancro
- em bebés prematuros ou recém-nascidos porque contém álcool benzílico.

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar INCRELEX.

- se tiver a coluna vertebral curvada (escoliose). Deve ser avaliado relativamente à progressão da escoliose.
- se ficar coxo ou desenvolver dor na anca ou no joelho
- se tiver as amígdalas aumentadas (hipertrofia tonsilar). Deve ser examinado periodicamente.
- se tiver sintomas de aumento da pressão no cérebro (hipertensão intracraniana), tais como alterações visuais, dores de cabeça, náuseas e/ou vómitos, procure aconselhamento junto do seu médico.
- se tiver uma reação localizada no local de injeção ou uma reação alérgica generalizada com INCRELEX. Contacte o médico o mais breve possível se tiver uma erupção cutânea

- localizada. Procure ajuda médica imediata se tiver uma reação alérgica generalizada (urticária, dificuldade em respirar, desmaio ou prostração e sensação geral de mal-estar).
- se tiver parado de crescer (as placas de crescimento ósseo estão fechadas). Neste caso o INCRELEX não pode ajudar a crescer e não deve ser utilizado.

### **Crianças com menos de 2 anos de idade**

O uso deste medicamento não foi estudado em crianças com idades inferiores a 2 anos, pelo que não é recomendado.

### **Outros medicamentos e INCRELEX**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico em especial se toma insulina ou outros medicamentos antidiabéticos. Pode ser necessário um ajuste de dose destes medicamentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Recomenda-se a realização de um teste de gravidez, que deverá ser negativo, em todas as mulheres com potencial para engravidar antes do tratamento com mecassermina. Recomenda-se igualmente que todas as mulheres férteis utilizem uma contraceção adequada durante o tratamento

Se ocorrer uma gravidez, a terapêutica com mecassermina deve ser descontinuada.

A mecassermina não deve ser administrada a uma mãe a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A mecassermina pode causar hipoglicemia (efeito secundário muito frequente, ver secção 4) que pode diminuir a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que pode diminuir a capacidade de concentração ou de reação.

Deve evitar participar em quaisquer atividades de alto risco (p.e. conduzir veículos, etc.) nas 2 a 3 horas após administração da dose, principalmente no início do tratamento com INCRELEX, até ter sido encontrada uma dose de INCRELEX que não cause efeitos secundários que tornem estas atividades arriscadas.

### **INCRELEX contém álcool benzílico e sódio**

O INCRELEX contém álcool benzílico como conservante que pode causar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até aos 3 anos de idade.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar INCRELEX**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é de 0,04 a 0,12 mg/kg do peso do doente, administradas duas vezes ao dia. Ver as ‘Instruções de Utilização’ no final deste folheto informativo.

Injete o INCRELEX sob a pele, pouco antes ou logo após uma refeição ou merenda, uma vez que pode ter efeitos hipoglicémicos tipo insulina e por essa razão poder diminuir os níveis de açúcar no sangue (ver hipoglicemia na secção 4). Não injete a dose de INCRELEX se não puder comer por qualquer razão. Não compense a dose omitida administrando duas doses na próxima vez. A dose seguinte deve ser tomada normalmente, com uma refeição ou refeição ligeira.

O INCRELEX deve ser injetado sob a pele na parte superior do braço, da perna (coxa), na zona do estômago (abdómen) ou nas nádegas. Nunca injete numa veia ou músculo. Altere o local em cada injeção.

Utilize apenas INCRELEX que esteja límpido e incolor.

O tratamento com mecassermina é uma terapêutica prolongada. Contacte o seu médico para outras informações.

### **Se utilizar mais INCRELEX do que deveria**

A mecassermina, tal como a insulina, pode diminuir os níveis de açúcar no sangue (ver hipoglicemia na secção 4).

Se foi injetado mais INCRELEX do que o recomendado, contate o seu médico imediatamente.

A sobredosagem aguda pode dar origem a hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue). A sobredosagem prolongada pode originar o aumento de certas partes do corpo (p.e. mãos, pés, partes do rosto) ou crescimento excessivo de todo o corpo.

O tratamento da sobredosagem aguda com mecassermina deve ser orientado no sentido de fazer inverter a hipoglicemia. Devem ser consumidos líquidos ou alimentos que contenham açúcar. Se o doente não estiver suficientemente desperto ou alerta para beber líquidos que contenham açúcar, poderá ser necessário administrar uma injeção de glucagom no músculo para inverter o nível baixo de açúcar no sangue. O seu médico ou enfermeiro ensinar-lhe-á a administrar a injeção de glucagom.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar INCRELEX**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso falhe uma dose, a dose seguinte não deve ser maior para compensar. A dose seguinte deve ser tomada de forma normal, com uma refeição ou refeição ligeira.

### **Se parar de utilizar INCRELEX**

Uma interrupção ou termo precoce do tratamento com mecassermina pode prejudicar o sucesso da terapêutica de crescimento. Consulte o seu médico antes de parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Os efeitos secundários que ocorrem com maior frequência com a mecassermina são: diminuição do açúcar no sangue (hipoglicemia), vômitos, reações no local de injeção, dores de cabeça e infeções do ouvido médio. Foram também notificadas reações alérgicas graves com o INCRELEX. Caso apresente algum destes casos, siga por favor o aviso dado para cada um dos casos nas secções seguintes.

**Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**

Reações alérgicas graves (anafilaxia)

Foi notificada erupção da pele generalizada, dificuldade em respirar, tonturas, inchaço da cara e/ou da garganta após utilização de mecassermina. Pare o INCRELEX imediatamente e procure ajuda médica urgente se tiver uma reação alérgica grave.

Foram também notificadas reações alérgicas locais no local de injeção (comichão, bolhas).

Perda de cabelo (alopecia)

Foi também notificada perda de cabelo após utilização de mecassermina.

**Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)

A mecassermina pode diminuir os níveis de açúcar no sangue. Os sinais de baixo nível açúcar no sangue são: tonturas, cansaço, inquietação, fome, irritabilidade, dificuldade de concentração, suores, náuseas e batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

A hipoglicemia grave pode causar inconsciência, convulsões/ataques ou morte. Pare o INCRELEX imediatamente e procure ajuda médica urgente se tiver convulsões /ataques ou se ficar inconsciente.

Se tomar INCRELEX, deve evitar participar em atividades de alto risco (como atividade física vigorosa) nas 2 a 3 horas após a injeção do INCRELEX, especialmente no início do tratamento com INCRELEX.

Antes de iniciar o tratamento com INCRELEX, o seu médico ou enfermeiro(a) irá explicar-lhe como tratar a hipoglicemia. Deve dispor sempre de uma fonte de açúcar, como sumo de laranja, gel de glicose, rebuçados ou leite, para o caso de ocorrerem sintomas de hipoglicemia. No caso de hipoglicemia grave, se o doente não reagir de forma positiva e não puder beber líquidos que contenham açúcar, deve-lhe ser administrada uma injeção de glucagom. O médico ou enfermeiro(a) ensinar-lhe-á a administrar a injeção. O glucagom aumenta o nível de açúcar no sangue quando é injetado. É importante ter uma dieta equilibrada que inclua alimentos ricos em proteína e gordura, como carne e queijo, além de alimentos que contenham açúcar.

Hipertrofia no local de injeção (o tecido no local de injeção aumenta de tamanho)

Esta pode ser evitada mudando o local entre cada injeção (rotação dos locais de injeção).

Sistema digestivo

Ocorreram vômitos e dor na parte de cima da barriga com o tratamento com mecassermina.

Infeções

Podem ser observadas infeções no ouvido médio em crianças com o tratamento com mecassermina.

Sistema musculoesquelético

Ocorreram dores nas articulações e dor nos membros com o tratamento com mecassermina.

Sistema nervoso

Ocorreram dores de cabeça com o tratamento com mecassermina.

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

Convulsões

Foram observadas convulsões (ataques) com o tratamento com mecassermina.

Foi também notificado tonturas e tremores com o tratamento com mecassermina.

Anomalias cardíacas

Foi notificado um bater acelerado do coração e sons cardíacos anormais com o tratamento com mecassermina.

### Nível elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia)

Foi também observado aumento dos níveis de açúcar no sangue com o tratamento com mecassermina.

### Amígdalas/adenoides aumentados

A mecassermina pode aumentar o tamanho das amígdalas/adenoides. Estes são alguns dos sinais de amígdalas/adenoides aumentados: ressonar, dificuldade em respirar ou engolir, apneia do sono (uma situação médica em que a respiração durante o sono é interrompida durante períodos curtos) ou líquido no ouvido médio, bem como infecções do ouvido. A apneia do sono pode causar sonolência excessiva durante o dia. Contacte o seu médico caso estes sintomas o incomodem. O médico deve examinar regularmente as amígdalas/adenoides do doente.

### Aumento do tamanho do timo

Aquando do tratamento com mecassermina, observou-se também aumento do tamanho do timo (órgão especializado do sistema imunitário).

### Edema da papila ótica

O médico ou o ótico podem observar um inchaço da parte de trás do olho (devido ao um aumento da pressão no cérebro) durante o tratamento com mecassermina.

### Hipoacusia (perda de audição)

Foi observada hipoacusia (perda de audição), dores nos ouvidos e líquido no ouvido médio com o tratamento com mecassermina. Informe o seu médico caso surjam problemas de audição.

### Agravamento da escoliose (causado pelo rápido crescimento)

Se tiver escoliose, necessitará de ser examinado com frequência para determinar se existe aumento na curvatura da coluna vertebral. Aquando do tratamento com mecassermina, foram também observados casos de dor nos músculos.

### Sistema reprodutor

Foi observado um aumento do volume da mama com o tratamento com mecassermina.

### Aparelho digestivo

Ocorreu dor de barriga com o tratamento com mecassermina.

### Alterações da pele e cabelo

Foram observados casos de espessamento da pele, sinais e textura anormal do cabelo com o tratamento com mecassermina.

### Reações no local de injeção

Foram reportadas reações com o tratamento com mecassermina, incluindo dor, irritação, sangramento, nódos negros, vermelhidão e endurecimento. As reações no local de injeção podem ser evitadas mudando o local da mesma entre cada injeção (rotação dos locais de injeção).

### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

#### **Aumento da pressão no cérebro (hipertensão intracraniana)**

Por vezes, o INCRELEX pode causar um aumento temporário da pressão dentro do cérebro. Os sintomas de hipertensão intracraniana podem incluir alterações visuais, dores de cabeça, enjoos e/ou vômitos. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas. O seu médico pode verificar se existe hipertensão intracraniana. Se existir, ele poderá decidir diminuir ou descontinuar temporariamente o tratamento com mecassermina. A mecassermina poderá ser iniciada novamente após o episódio estar resolvido.

### Anomalias cardíacas

Em alguns doentes tratados com mecassermina, uma ecografia ao coração mostrou um aumento do tamanho do músculo cardíaco e alterações da função da válvula cardíaca. O médico poderá realizar uma ecografia ao coração antes, durante e após o tratamento com mecassermina.

### Reações no local de injeção

Foram notificadas reações como exantema, inchaço e nódulos de gordura com o tratamento com INCRELEX. As reações no local de injeção podem ser evitadas mudando o local da mesma entre cada injeção (rotação dos locais de injeção).

### Aumento de peso

Foi observado aumento de peso com o tratamento com mecassermina.

Outros efeitos secundários pouco frequentes que ocorreram com o tratamento com mecasserminaincluem depressão e nervosismo.

### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar INCRELEX**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no rótulo após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a primeira abertura, o frasco pode ser conservado durante um período máximo de 30 dias a uma temperatura de 2°C a 8°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de INCRELEX**

- A substância ativa é mecassermina. Cada ml contém 10 mg de mecassermina. Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de mecassermina.
- Os outros componentes são: álcool benzílico, cloreto de sódio, polisorbato 20, ácido acético glacial, acetato de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “INCRELEX contém álcool benzílico e sódio”).

### **Qual o aspeto de INCRELEX e conteúdo da embalagem**

O INCRELEX é uma solução injetável límpida e incolor, fornecida num frasco de vidro, fechado com uma rolha e um selo. O frasco contém 4 ml de solução.

Embalagem de 1 frasco.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Ipsen Pharma

65, quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

França

Fabricante:

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue d'Ette Virton  
28100 Dreux  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

**România, България**

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

**Česká Republika**

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

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

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

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

**Italia**

Ipsen SpA  
Via del Bosco Rinnovato n. 6  
Milanofiori Nord Palazzo U7  
20090 Assago (Mi)  
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

**Latvija**

Ipsen Pharma  
Kalnciema iela 33-5  
Riga LV 1046  
Tel: +371 67622233

**Lietuva, Hrvatska**

Ipsen Pharma Lietuvos filialas  
9-ojo Forto 47  
LT-48100 Kaunas  
Tel. + 370 37 337854

**Magyarország**

Ipsen Pharma SAS Magyarországi  
Kereskedelmi Képviselet  
Árbóc utca 6  
H-1133 Budapest  
Tel: +36 1 555 5930

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

**España**

Ipsen Pharma S.A.  
Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43  
08908 L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona  
Tel: + 34 - 936 - 858 100

**France**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
F-92199 Boulogne-Billancourt  
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 15  
Tel: + 353 - 1 - 809 8200

**Portugal**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o  
Brodišče 32  
SI-1236 Trzin  
Tel: + 386 1 236 47 00

**United Kingdom**

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

**Slovenská republika**

Liek s.r.o.  
Hviezdoslavova 19  
SK-90301 Senec  
Tel: + 421 245 646 322

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias especiais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da EU/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

<----->

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O INCRELEX deve ser administrado utilizando seringas e agulhas de injeção estéreis descartáveis que podem ser fornecidas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro(a). O volume das seringas deve ser suficientemente pequeno para que a dose prescrita possa ser retirada do frasco com precisão razoável.

### Preparação da dose

1. Lave as mãos antes preparar o INCRELEX para a injeção.
2. Utilize uma agulha e seringa descartáveis novas para cada injeção. Utilize as seringas e as agulhas uma única vez. Elimine as mesmas de forma adequada num recipiente para objetos cortantes (como os recipientes para produtos biológicos perigosos), num recipiente de plástico duro (como uma garrafa de detergente), ou num recipiente metálico (como uma lata de café vazia). **Nunca** partilhe agulhas e seringas.
3. Verifique o líquido para se certificar de que o mesmo se encontra límpido e incolor. Não utilize depois do prazo de validade (que está indicada no rótulo após EXP e que corresponde ao último dia do mês) ou no caso de se apresentar turvo ou com pedaços. Se um frasco congelar, deite-o fora. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza.
4. Se está a usar um frasco novo, retire a tampa de proteção. Não retire a rolha de borracha.
5. Limpe a rolha de borracha do frasco com um algodão com álcool para evitar a contaminação do frasco por germes que podem ser introduzidos por inserções repetidas de agulhas (ver Figura 1).



Figura 1: Limpar a parte superior com álcool

6. Antes de introduzir a agulha no frasco, puxe o êmbolo da seringa para trás para aspirar para dentro da seringa uma quantidade de ar igual à dose prescrita. Insira a agulha através da tampa de borracha do frasco e empurre o êmbolo da seringa para injetar ar para dentro do frasco (ver Figura 2).



Figura 2: Injetar ar para dentro do frasco

7. Deixe a seringa no frasco e vire ambos de cabeça para baixo. Segure a seringa e o frasco com firmeza (ver Figura 3).



Figura 3: Preparar a extração

8. Assegure-se de que a ponta da agulha se encontra dentro do líquido (ver Figura 4). Puxe o êmbolo da seringa para retirar a dose correta para dentro da seringa (ver Figura 5).

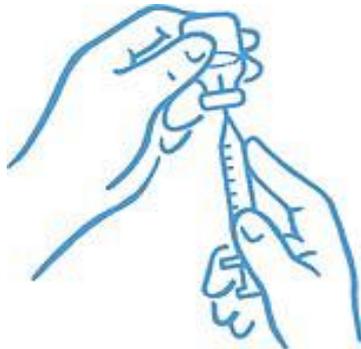


Figura 4: Ponta no líquido



Figura 5: Extrair a dose correta

9. Antes de retirar a agulha do frasco, verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se existirem bolhas de ar na seringa, segure no frasco e na seringa com a agulha a apontar para cima e dê umas pancadinhas ligeiras lateralmente na seringa até as bolhas flutuarem até ao cimo. Empurre as bolhas para fora com o êmbolo e aspire mais líquido até ter a dose correta (ver Figura 6).



Figura 6: Retirar as bolhas de ar e voltar a encher a seringa

10. Retire a agulha do frasco e substitua a tampa protetora. Não deixe que a agulha toque em nada. Está agora pronto a administrar a injeção (ver Figura 7).



Figura 7: Pronto para a injeção

### **Injeção da dose:**

Injete o INCRELEX de acordo com as instruções do seu médico.

Não administre a injeção se o doente não for capaz de comer pouco antes ou logo após a injeção.

1. Decida qual vai ser o local para injeção – na parte superior do braço, na coxa, nas nádegas ou no abdómen (ver abaixo). O local de injeção deve ser alterado entre cada administração (rode os locais de injeção).



Parte superior do braço



Coxa



Nádegas



Abdómen

2. Use álcool ou sabão e água para limpar a pele onde vai administrar a injeção. O local de injeção deve estar seco antes de administrar a injeção.

3. Belisque levemente a pele. Introduza a agulha da forma que o seu médico lhe mostrou. Solte a pele (ver Figura A).



Figura A: Beliscar levemente a pele e injetar de acordo com as instruções

4. Empurre lentamente o êmbolo da seringa até ao fim, certificando-se de que injetou todo o líquido. Retire completamente a agulha e pressione levemente o local onde a injeção foi administrada com uma compressa ou algodão durante alguns segundos. **Não esfregue a área** (ver Figura B).



Figura B: Pressionar (sem esfregar) com uma compressa ou algodão

5. Siga as instruções do seu médico relativamente à eliminação da agulha e da seringa. Não volte tapar a seringa. As agulhas e as seringas usadas devem ser colocadas num contentor para objectos perfurantes/cortantes (como um contentor para resíduos de risco biológico), contentor de plástico duro (como uma garrafa de detergente) ou contentor metálico (como uma lata de café vazia). Estes contentores devem ser selados e deitados fora de forma adequada da forma descrita pelo seu médico.