

Increlex▼ 10 mg/ml soluție injectabilă (Mecasermină)

Informații pentru medic cu privire la Increlex

Acest document conține informații așa cum sunt prezentate în Autorizația de punere pe piață a medicamentului Increlex. Un link la informațiile de prescriere curente poate fi găsit pe ultima pagină. Acest material educațional este esențial pentru a asigura utilizarea în condiții de siguranță și eficacitatea medicamentului și pentru gestionarea corespunzătoare a riscurilor importante, și, prin urmare, se recomandă ca acesta să fie citit cu atenție înainte de a prescrie/elibera/administra medicamentul.

Increlex - tratament pentru deficitul primar sever de factor de creștere, asemănător insulinei-tip 1 (DFCI)

- Medicamentul Increlex este un factor uman de creștere asemănător insulinei-tip 1 (rhFCI-1), produs prin tehnologia de recombinare a ADN, cu o structură moleculară identică celei a FCI-1 endogen uman.

- Diagnosticul deficitului primar sever de FCI-1 include pacienți cu niveluri reduse ale FCI-1 datorate insensibilității la hormonul de creștere (GH) asociate cu mutații ale receptorilor hormonului de creștere, ale căilor de semnalizare post-GHR și cu defecte ale genei FCI-1.

Pacienții cu DFCI primar sever nu au un deficit al hormonului de creștere și nu se poate, prin urmare, aștepta din partea lor să răspundă în mod adecvat la tratamentul cu hormon de creștere exogen.

- Medicamentul Increlex este indicat pentru tratamentul pe termen lung al copiilor și adolescenților de la 2 la 18 ani cu probleme de creștere ca urmare a deficitului primar sever de FCI – 1 confirmat.

Deficitul primar sever de FCI - 1 este definit în Europa de:

- scor al deviației standard a înălțimii < -3.0 și
- valori bazale ale FCI-1 mai mici decât 2,5% din valoarea corespunzătoare pentru vârstă și sex
- secreție suficientă a hormonului de creștere (GH)
- excluderea formelor secundare de deficit de FCI-1, cum ar fi malnutriție, hipopituitarism, hipotiroidism sau tratament cronic cu doze farmacologice de antiinflamatoare steroidiene.

Administrare

- Medicamentul Increlex este o soluție injectabilă, furnizată în flacoane care conțin 40 mg mecasermină (10 mg/ml).
- Doza inițială recomandată este de 0,04 mg/kg corp de două ori pe zi prin injecție subcutanată. Dacă este bine tolerată cel puțin o săptămână, doza poate fi crescută cu 0,04 mg/kg per doză până la maximum de 0,12 mg/kg de două ori pe zi și nu trebuie depășită, deoarece acest lucru poate

crește riscul de neoplazie benignă și malignă. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să consulte ghidul de doze Increlex pentru informații suplimentare cu privire la calculul dozei corecte pentru fiecare pacient în funcție de greutatea sa.

- Locul de injectare trebuie schimbat prin rotație la fiecare administrare pentru a evita lipohipertrofia la locul injectării
- Medicamentul Increlex trebuie întotdeauna administrat cu scurt timp înainte sau imediat după mese, pentru a evita episoadele de hipoglicemie (care pot apărea în faza inițială a tratamentului și scad la continuarea tratamentului).¹ S-a dovedit, în general, că hipoglicemia simptomatică a fost evitată atunci când o masă sau o gustare este consumată cu puțin timp înainte sau după administrarea Increlex.
- Pacienții și părinții/persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți cu privire la cum să recunoască simptomele și semnele de hipoglicemie și cum să o prevină². Ei ar trebui să primească, de asemenea, instrucțiuni privind tratamentul hipoglicemiei severe (de exemplu, injectarea de glucagon), în cazul în care aceasta apare.
- Se recomandă monitorizarea preprandială a glicemiei la inițierea tratamentului și până la stabilirea unei doze bine tolerate. Dacă apar simptome frecvente de hipoglicemie sau hipoglicemie severă, monitorizarea glicemiei trebuie să continue indiferent de statusul preprandial și, dacă este posibil, în cazul simptomelor de hipoglicemie.

În cazul în care pacientul nu poate să mănânce, din orice motiv, tratamentul cu Increlex trebuie întrerupt. Doza de Increlex nu trebuie niciodată crescută pentru a compensa una sau mai multe doze omise.

Siguranță

Neoplasme benigne și maligne³

Din cauza riscului crescut de apariție a neoplasmelor benigne și maligne asociat cu utilizarea Increlex, acesta este contraindicat la pacienții cu neoplazie activă sau suspectată, sau orice afecțiune sau antecedente medicale care crește riscul de neoplazie benignă sau malignă.

Au existat rapoarte postcomercializare cu privire la apariția neoplasmelor benigne și maligne la copii și adolescenți care au primit tratament cu Increlex. Aceste cazuri au reprezentat o varietate de tumori maligne diferite și au inclus tumori maligne rare, de obicei, care nu sunt observate la copii. Riscul de a dezvolta neoplasme poate fi mai mare la pacienții care primesc Increlex în afara indicațiilor aprobate sau îl primesc într-o doză mai mare decât cea recomandată. Datele disponibile în prezent privind biologia FCI-1 sugerează că FCI-1 joacă un rol în neoplazii la nivelul tuturor organelor și țesuturilor. Prin urmare, medicii trebuie să fie vigilenți cu privire la eventualele simptome ale unei potențiale neoplazii.

În plus, părinții trebuie educați pentru a recunoaște semnele și simptomele neoplasmelor. Acest lucru ar crește probabilitatea ca orice dezvoltare a neoplasmului să fie recunoscută și să se solicite îngrijiri medicale adecvate cât mai devreme.

Efecte hipoglicemice

Medicamentul Increlex trebuie administrat cu scurt timp înainte sau după o masă sau o gustare, deoarece poate avea efecte hipoglicemice asemănătoare insulinei. O atenție deosebită trebuie

acordată copiilor mici, copiilor cu antecedente de hipoglicemie și copiilor cu un aport alimentar inconstant. Pacienții trebuie să evite implicarea în orice activități cu risc crescut, timp de 2-3 ore după administrarea dozei, în special la inițierea tratamentului cu Increlex, până când este stabilită o doză bine tolerată de Increlex.³ În cazul în care o persoană cu hipoglicemie severă este inconștientă sau se află în imposibilitatea de a ingera alimente în mod normal, poate fi necesară o injecție cu glucagon. Persoanele cu antecedente de hipoglicemie severă trebuie să aibă glucagon disponibil. La momentul prescripției inițiale, medicii trebuie să îi educe pe părinți cu privire la semnele, simptomele și tratamentul hipoglicemiei, inclusiv injectarea de glucagon. Poate fi necesară reducerea dozelor de insulină și/sau de alți agenți hipoglicemici pentru pacienții diabetici care utilizează medicamentul Increlex.

Anomalii cardiovasculare

Ecocardiografia este recomandată înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul Increlex la toți pacienții. Pacienții care încheie tratamentul trebuie să facă, de asemenea, o ecocardiografie. Pacienții cu aspecte anormale la ecocardiografie sau cu simptome cardiovasculare trebuie monitorizați în mod regulat prin proceduri de ecocardiografie.

Hipertrofia limfoidă

Din cauza posibilității de hipertrofie a țesutului limfoid (de exemplu, amigdalian), urechile, nasul și gâtul pacientului trebuie examinate periodic pentru a exclude eventualele complicații sau pentru a iniția un tratament adecvat, în cazul apariției simptomelor clinice (de exemplu, sforăit, exudat cronic din urechea medie).³

Hipertensiunea intracraniană

Din cauza posibilității de hipertensiune intracraniană (HI), un examen fundoscopic de rutină trebuie efectuat înainte de începerea tratamentului și periodic, în timpul tratamentului și în cazul în care apar simptomele clinice (de exemplu, probleme de vedere, dureri de cap persistente severe, greață și/sau vărsături).³

Epifizioliza femurală și progresia scoliozei

Epifizioliza femurală (cu potențialul de a conduce la necroza avasculară) și progresia scoliozei pot să apară la pacienții cu o creștere rapidă. Aceste afecțiuni trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu Increlex, în cazul în care apar simptome clinice, cum ar fi șchiopătat, durere la nivelul șoldului sau genunchilor.³

Hipersensibilitate

Cazuri de hipersensibilitate, urticarie, prurit și eritem au fost raportate la pacienții tratați cu medicamentul Increlex, atât ca reacție sistemică cât și/sau locală, la locul de injectare. A fost raportat un număr mic de cazuri indicând anafilaxie și care au necesitat spitalizare. Pacienții și părinții/persoanele care îi îngrijesc trebuie informați că astfel de reacții sunt posibile și că, în cazul în care apare o reacție alergică sistemică, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie solicitată asistență medicală promptă.³

Ca în cazul tuturor medicamentelor care conțin proteine, unii pacienți pot dezvolta anticorpi la Increlex.

Nicio atenuare a creșterii nu a fost observată ca o consecință a dezvoltării anticorpilor. Persoanele care au reacții alergice la injectarea de FCI-1, care au valori sanguine neașteptat de mari de FCI - 1 după injectare sau care nu prezintă un răspuns de creștere, fără nicio cauză identificată, este posibil să prezinte un răspuns prin formarea de anticorpi față de FCI-1 injectat de. Acesta se poate manifesta prin producerea de anticorpi anti-FCI-1, anticorpi de susținere sau anticorpi de neutralizare. În astfel de cazuri, trebuie luată în considerare testarea anticorpilor⁴. Dacă este necesar, consultați Anexa 1 referitor la detaliile privind modul în care se poate efectua testarea anticorpilor.

Medicamentul Increlex conține 9 mg alcool benzilic/ml drept conservant. Alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice și anafilactice la sugari și copii cu vârsta de până la 3 ani.

Medicamentul Increlex nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Supradozajul poate duce la niveluri de FCI-1 peste cele fiziologice și poate crește riscul de neoplasm benign și malign. Prin urmare, doza maximă zilnică nu trebuie depășită.

În cazul unei supradoze acute sau cronice, tratamentul cu Increlex trebuie întrerupt imediat. Dacă tratamentul cu Increlex este reluat, doza nu trebuie să depășească doza zilnică recomandată.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare, ca o condiție a autorizării sale de punere pe piață în Europa. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Increlex, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

IPSEN PHARMA ROMANIA SRL,

Str Grigore Alexandrescu nr. 59, Sector 1, București,

e-mail: pharmacovigilance.romania@ipsen.com

fax: +4 021 231 27 20

tel: +4 021 231 1323

Referințe

1. Backeljauw PF, Underwood LE. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1504-1510.
2. Backeljauw PF, Chernausek SD. Treatment of Insulin-Like Growth Factor Deficiency with IGF-1: Studies in Humans. Horm Res 2006; 65 (Suppl 1): 21-27.
3. Increlex. Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
4. EMEA/H/C/704/SOB 001.7
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Product_Information/human/000704/WC500032225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000704/WC500032225.pdf)

ANEXA 1

(Notă pentru medic)

MEDICAMENTUL INCRELEX - PROCEDURA DE TESTARE A ANTICORPILOR

1. Procedura care trebuie urmată de medicii care solicită testarea anticorpilor:

Persoanele care au reacții alergice la injectarea de FCI-1, cele care au valori sanguine neașteptat de mari ale IGF-1 după injectare sau care nu prezintă un răspuns de creștere, fără nici o cauză identificată, este posibil să prezinte un răspuns prin formarea de anticorpi față de FCI-1 injectat. Acesta se poate manifesta prin producerea de anticorpi anti-FCI-1, anticorpi de susținere sau anticorpi de neutralizare. În astfel de cazuri, trebuie luată în considerare testarea anticorpilor. Dacă este necesar, pentru detalii privind modul în care se poate efectua testarea anticorpilor, urmați procedura descrisă mai jos:

- Medicul trebuie să trimită solicitarea direct la adresa Increlex.antibodies@ipsen.com, explicând motivul medical pentru testarea anticorpilor.
- Reprezentantul responsabil al firmei Ipsen va informa laboratorul în care au fost validate testele cu privire la expedierea probelor și va obține un acord asupra:
 - numărului de probe care urmează să fie testate,
 - termenelor aproximative pentru aceste analize,
 - tipului de probă (ser / plasmă) și volumului acesteia,
 - procedurii de colectare, identificare și depozitare a probelor,
 - modului de expediere a probelor (curier, condițiile de temperatură și adresă);
 - costurilor aferente acestor teste și servicii.

În toate cazurile, firma Ipsen nu va fi implicată în colectarea probelor și nu va fi taxată pentru costul acestor analize și nici pentru expedierea probelor.

- Reprezentantul responsabil al firmei Ipsen va transmite toate informațiile necesare medicului.
- Medicul va explica pacientului unde trebuie să meargă pentru colectarea probelor de sânge pentru testarea anticorpilor (la spital sau la laboratorul de analize medicale extern), **să furnizeze detalii despre spital sau laboratorul de analize medicale extern cu prescripție** și să informeze pacientul că firma Ipsen nu va fi responsabilă pentru costurile aferente testării.
- Spitalul sau laboratorul de analize medicale extern va trimite probele la laboratorul de testare relevant în condițiile de transport specificate de laboratorul de testare.

2. Strategia care va fi urmată pentru evaluarea anticorpilor de legare, a anticorpilor neutralizanți și a IgE

2.1 Testarea anticorpilor de legare / de susținere (în cazul nivelurilor circulante ridicate de FCI-1 după injectare)

Laboratorul care răspunde de evaluarea anticorpilor de legare / de susținere este KYMOS PHARMA SERVICES din Spania. Datele de contact sunt descrise în Anexa 2.

După cum recomandă EMA [1] și FDA [2], se va utiliza o abordare pe mai multe niveluri (a se vedea Figura 1). Pe scurt, probele de sânge colectate vor fi mai întâi supuse unei analize ECLA (analiză prin electro-chemiluminiscență) de screening pentru detectarea anticorpilor de legare la FCI-1. Probele găsite pozitive în testul de screening vor fi trimise la o analiză ECLA de confirmare. Probele pozitive confirmate atât la ECLA de screening, cât și la ECLA de confirmare vor fi declarate pozitive pentru

anticorpilor de legare / susținere și va fi determinat titrul de anticorpi pentru a defini amploarea răspunsului imun. Doar probele pozitive pentru anticorpilor de legare au putut fi evaluate în continuare pentru anticorpilor neutralizanți.

2.2 Testarea anticorpilor neutralizanți (în caz de eficacitate slabă / pierderea eficacității)

Laboratorul responsabil de evaluarea anticorpilor de neutralizare este **SGS France, Life Services** din Franța. Datele de contact sunt descrise în Anexa 2.

Pentru scopuri de pre-screening, deoarece toți anticorpilor neutralizanți sunt anticorpi de legare, prima etapă a evaluării anticorpilor de neutralizare va fi detectarea anticorpilor de legare la FCI-1 (vezi Figura 1). Probele pozitive confirmate atât la ECLA de screening, cât și la ECLA de confirmare vor fi declarate pozitive pentru anticorpilor de legare / susținere care pot fi caracterizați pentru prezența anticorpilor neutralizanți utilizând un test pe bază de celule (CBA).

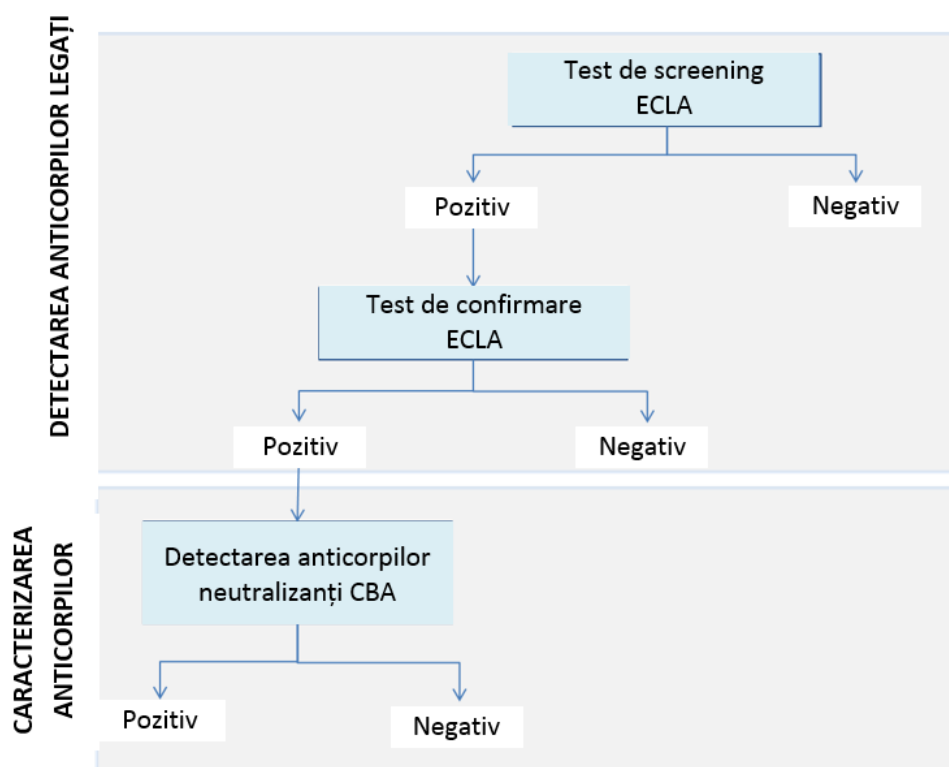


Figura 1: Abordarea pe mai multe niveluri pentru testarea anticorpilor

2.3 IgE anti-FCI-1 (în cazul reacției de hipersensibilitate)

Laboratorul responsabil de testarea IgE anti-FCI-1 este Bioagilytix din Germania. Datele de contact sunt descrise în Anexa 2.

În cazul unui eveniment de hipersensibilitate asociat cu administrarea medicamentului Increlex, probele vor fi testate direct pentru prezența IgE anti-FCI-1 folosind un test ImmunoCAP.

Referințe

- [1] The European Medicines Agency (EMA) (2007). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Ref. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 (2007).
- [2] Food and Drug Administration (FDA) (2009). Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Draft Guidance (December 2009).

ANEXA 2

(Notă pentru spital sau laboratorul de analize medicale extern)

TESTAREA ANTICORPILOR față de medicamentul INCRELEX, PE BAZA RECOMANDĂRII MEDICALE

1. Date de contact laboratoare

Pentru testarea anticorpilor anti-FCI-1 de legare / susținere (în cazul nivelurilor circulante ridicate de FCI-1)

1.1 Kymos Pharma Services S.L.

Adresă: Parc Tecnològic del Vallès.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès.
Barcelona, SPAIN
Telefon: +34 935 481 848
Web: www.kymos.com

1.2 Anticorpi anti FCI 1 netralizanți (în caz de eficacitate slabă / pierderea eficacității)

SGS France, Life Services.

Adresă: 90 Avenue des Hauts de la Chaume BP. 28
86281 Saint-Benoît Cedex – France
Telefon: +33 5 49 57 04 04
Web: www.sgs.com/en/life-sciences

1.3 IgE anti-IGF-1 (în cazul reacției de hipersensibilitate)

BIOAGILYTIX Europe GmbH Adresa: Lademannbogen 10
22339 Hamburg, Germany
Telefon: [+49 405 267 790](tel:+49405267790)
Web: www.bioagilytix.com

2. Colectarea și identificarea probelor biologice (va fi confirmată de Increlex.antibodies@ipsen.com)

Proba de sânge integral de 2 ml trebuie prelevată cu 1-2 ore înainte de o nouă injecție cu medicamentul Increlex dacă pacientul este încă în tratament. Probele de sânge vor fi colectate în tuburi cu activator de coagulare. Fiecare probă va fi lăsată să stea timp de 30 de minute la temperatura camerei (maximum 60 de minute) și centrifugată timp de 10 minute la 1800g la + 4 °C. Serul se va separa și se va transfera în criotuburi (de exemplu, flaconul Nunc™): 2 părți alicote - aproximativ 500 µL de ser per parte alicotă și depozitat imediat la -22 ± 4 °C.

Aceste probe vor fi etichetate corect cu inițialele pacientului (primele 3 litere ale numelui), data nașterii pacientului, sexul pacientului, data și ora colectării sângelui și numele medicului, numele spitalului / laboratorului și țara.

3. Condiții de livrare (vor fi confirmate de Increlex.antibodies@ipsen.com)

Probele de ser vor fi expediate în gheață uscată la laboratorul de testare printr-un curier internațional (de ex., recomandarea de a utiliza World Courier) care să poată informa despre cerințele specifice pentru o expediție corectă din orice țară / regiune.

