

▼ Increlex®

Mekasermín

Informácia pre lekára o lieku Increlex®

Informačný materiál o lieku stanovený podmienkami registrácie lieku Increlex®.
Odkaz na aktuálne písomné informácie môžete nájsť na zadnej strane dokumentu.

Tento edukačný materiál je nevyhnutný pre zaistenie bezpečného a účinného použitia lieku a náležitého manažmentu dôležitých rizík. Pred predpísaním/výdajom/podaním lieku sa odporúča pozorne si ho prečítať.

Increlex® - liečba ťažkej primárnej deficiencie IGF-1

- Increlex® je rekombinantný, ľudský, inzulínu podobný rastový faktor-1 (rhIGF-1), ktorý má molekulárnu štruktúru identickú s endogénnym ľudským IGF-1.
- Diagnóza ťažkej primárnej deficiencie IGF-1 (SPIGFD) zahŕňa pacientov s nízkymi hladinami IGF-1 v dôsledku necitlivosti k rastovému hormónu (GH) spojenej s mutáciami na receptoroch GH, na post-GHR signálnej dráhe a defektmi génu IGF-1. Pacienti s SPIGFD netrpia nedostatkom GH a preto nemožno očakávať, že budú primerane reagovať na liečbu s exogénnym GH.
- Increlex® je indikovaný na dlhodobú liečbu porúch rastu u detí a dospelých od 2 do 18 rokov v dôsledku potvrdenej ťažkej primárnej deficiencie IGF-1.

Ťažká primárna deficiencia IGF-1 je v Európe definovaná ako:

- skóre štandardnej odchýlky pre výšku $\leq -3,0$ a
- bazálne hladiny IGF-1 pod 2,5 percentil pre vek a pohlavie a
- dostatok GH
- vylúčenie sekundárnych foriem deficiencie IGF-1 ako malnutícia, hypopituitarizmus, hypotyreóza alebo chronická liečba farmakologickými dávkami protizápalových steroidov.

Dávkovanie a spôsob podávania

- Increlex® je injekčný roztok dodávaný v liekovkách s obsahom 40 mg mekasermínu (10 mg/ml).
- Odporúčaná začiatková dávka je 0,04 mg/kg 2-krát denne subkutánnou injekciou. Ak je dávka dobre tolerovaná počas aspoň jedného týždňa, dávka môže byť zvyšovaná o 0,04 mg/kg na dávku až do maximálnej dávky 0,12 mg/kg 2-krát denne a nemá sa presiahnuť, nakoľko to môže zvýšiť riziko benígnej a malígnej neoplázie. Ďalšie informácie týkajúce sa výpočtu správnej dávky pre každého pacienta podľa jeho telesnej hmotnosti predpisujúci lekár nájde v dávkovacej karte lieku Increlex®.

- Aby sa predišlo vzniku lipohypertrofie v mieste injekcie, miesto podania injekcie sa musí pri každom podaní striktno meniť.
- Aby sa predišlo hypoglykemickým epizódam (ktoré sa môžu vyskytnúť v počiatočnej fáze liečby, s pokračujúcou liečbou sa riziko vzniku hypoglykémie znižuje)¹, Increlex[®] sa musí vždy podávať krátko pred alebo ihneď po jedle. Všeobecne sa symptomatickej hypoglykémii dá predísť, ak je jedlo alebo malé občerstvenie konzumované krátko pred alebo po podaní lieku Increlex[®].
- Pacienti a ich rodičia/opatrovatelia majú byť poučení o tom, ako rozpoznať príznaky a znaky hypoglykémie a ako im predchádzať.² Taktiež majú obdržať inštrukcie na liečbu závažnej hypoglykémie, ak by sa vyskytla (napr. injekcia glukagónu).
- Preprandiálne monitorovanie glukózy sa odporúča na začiatku liečby a dotedy, kým sa nestanoví dobre tolerovaná dávka. Ak sa vyskytnú časté príznaky hypoglykémie alebo závažnej hypoglykémie, monitorovanie glukózy v krvi má pokračovať bez ohľadu na stav pred jedlom a ak je to možné, v prípade príznakov hypoglykémie.
- Ak pacient nie je schopný z akéhokoľvek dôvodu prijímať potravu, Increlex[®] nemá byť podaný. Dávka lieku Increlex[®] sa nemá nikdy navyšovať z dôvodu vynechania jednej alebo viacerých dávok.

Bezpečnosť

Benígne a malígne neoplázie³

Kvôli zvýšenému riziku benígnych a malígnych neoplázií pri použití Increlexu[®] je liečba kontraindikovaná u pacientov s aktívnou neopláziou, s podozrením na neopláziu alebo akýmkoľvek stavom alebo anamnézou, ktorá zvyšuje riziko benígnej alebo malígnej neoplázie.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady benígnych a malígnych neoplázií u detí a dospievajúcich, ktorí boli liečení liekom Increlex[®]. Tieto prípady predstavovali množstvo rôznych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity, ktoré sa zvyčajne u detí nevyskytujú. Riziko vzniku neoplázií môže byť vyššie u pacientov, ktorí nedostávajú Increlex[®] podľa pokynov alebo ktorí ho dostávajú pri vyššej ako odporúčanej dávke. Súčasná znalosť biológie IGF-1 naznačuje, že IGF-1 má úlohu pri malignitách vo všetkých orgánoch a tkanivách. Lekári by si preto mali byť vedomí akýchkoľvek príznakov potenciálnej malignity.

Okrem toho je potrebné edukovať rodičov o znakoch a príznakoch neoplázií. Zvýši sa tým pravdepodobnosť, že sa zistí akýkoľvek rozvoj neoplázie a čo najskôr sa vyhladá primeraná lekárska starostlivosť.

Hypoglykemické účinky

Increlex[®] sa má podávať krátko pred alebo po jedle alebo malom občerstvení, nakoľko môže mať inzulínu podobné hypoglykemické účinky. Špeciálna pozornosť sa má venovať malým deťom, deťom s hypoglykemiou v anamnéze a deťom s nestálym príjmom potravy. Pacienti/opatrovatelia sa po dobu 2-3 hodín po podaní dávky majú vyhýbať vysoko rizikovým aktivitám, a to najmä na začiatku liečby liekom Increlex[®], pokiaľ nebola stanovená dobre tolerovaná dávka. Ak je osoba so závažnou

hypoglykémiou v bezvedomí alebo z iného dôvodu nie je schopná prijímať potravu normálne, je potrebné podať injekciu glukagónu. Osoby so závažnou hypoglykémiou v anamnéze majú mať glukagón stále k dispozícii. Počas prvej preskripcie lieku majú lekári poučiť rodičov/opatrovateľov o znakoch, príznakoch a liečbe hypoglykémie, vrátane podania injekcie glukagónu. Dávky inzulínu a/alebo iných hypoglykemických liekov môže byť potrebné znížiť u diabetických pacientov užívajúcich Increlex®.

Kardiovaskulárne anomálie

U všetkých pacientov sa pred začiatkom liečby liekom Increlex® odporúča vykonať echokardiografické vyšetrenie. Pacienti, ktorí ukončili liečbu, majú takisto podstúpiť echokardiogram. Pacienti s abnormálnymi echokardiografickými nálezmi alebo kardiovaskulárnymi symptómami majú mať pravidelné echokardiografické kontroly.

Hypertrofia lymfoidného tkaniva

Kvôli možnosti vzniku hypertrofie lymfoidného tkaniva (napr. mandlí) majú pacienti pravidelne podstúpiť ORL vyšetrenie (uši, nos, hrdlo) pre vylúčenie prípadných komplikácií alebo začatie vhodnej liečby v prípade výskytu klinických príznakov (chrápanie, chronický výtok zo stredného ucha).³

Intrakraniálna hypertenzia

Kvôli možnosti výskytu intrakraniálnej hypertenzie /IH/ sa má vykonať vyšetrenie očného pozadia pred začiatkom liečby, pravidelne počas trvania liečby a ak sa objavia klinické príznaky (napr. problémy s videním, silná perzistujúca bolesť hlavy, nauzea a/alebo vracanie).

Epifyzeolýza hlavice stehennej kosti

Epifyzeolýza hlavice stehennej kosti (s potenciálom vzniku avaskulárnej nekrózy) a progresia skoliózy sa môžu vyskytnúť u pacientov s rýchlym rastom. Tieto stavy sa majú sledovať počas liečby liekom Increlex®, ak sa objavia klinické príznaky ako krívanie, bolesť v kolenách a bedrách.³

Hypersenzitivita

U pacientov liečených liekom Increlex® boli hlásené prípady hypersenzitivity, žihľavky, pruritu a erytému, ktoré sa prejavili ako systémové a/alebo lokálne reakcie v mieste podania injekcie. Bol hlásený nízky počet prípadov indikujúcich anafylaxiu, ktoré si vyžadovali hospitalizáciu. Rodičia a pacienti musia byť informovaní o možnosti týchto reakcií a o tom, že v prípade výskytu systémovej alergickej reakcie je potrebné prerušiť liečbu a urýchlene vyhľadať lekársku pomoc.³

Tak ako u všetkých liekov obsahujúcich proteíny, niektorí pacienti môžu vytvárať protilátky proti lieku Increlex®. V klinických skúšaníach nebol pozorovaný žiadny útlm rastu ako následok tvorby protilátok. Osoby, ktoré majú alergické reakcie na podaný IGF-1, majú neočakávane vysoké hladiny IGF-1 v krvi po podaní injekcie, alebo nevykazujú rastovú odpoveď, môžu mať protilátkovú odpoveď na podaný IGF-1. Môže sa jednať o produkciu anti-IGF-1 protilátok typu IgE, pretrvávajúce protilátky alebo neutralizujúce protilátky. V takýchto prípadoch sa riadte inštrukciami pre testovanie protilátok⁴. V prípade potreby, podrobnosti o tom, ako vykonať testovanie protilátok, nájdete v Dodatku I.

Increlex® obsahuje 9 mg/ml benzylalkoholu ako konzervačnej látky. Benzylalkohol môže u dojčiat a detí do 3 rokov spôsobiť toxické a anafylaktoidné reakcie.

Increlex® sa neodporúča používať u detí do 2 rokov, kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti v tejto skupine pacientov.

Predávkovanie môže viesť k suprafyziologickým hladinám IGF-1 a môže zvýšiť riziko benígnej a malígnej neoplázie. Maximálna denná dávka sa preto nemá prekročiť.

V prípade akútneho alebo chronického predávkovania sa musí liečba liekom Increlex® okamžite ukončiť. Ak sa liečba liekom Increlex znovu spustí, dávka nemá prekročiť odporúčanú dennú dávku.

▼ Increlex® je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
tel: +421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Ipsen Pharma, organizačná zložka, Eurovea Central I, Pribinova 4, 811 09 Bratislava, e-mail: pharmacovigilance.slovakia@ipsen.com, telefónne číslo: +421910310867..

V prípade záujmu o tlačenú verziu tejto príručky, alebo materiálov pre pacientov nás môžete kontaktovať na pharmacovigilance.slovakia@ipsen.com.

Elektronickú verziu tohto edukačného materiálu nájdete na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Edukačné materiály.

Referencie

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, Chernausk SD. Treatment of Insulin-Like Growth Factor Deficiency with IGF-1: Studies in Humans. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 1): 21-27.
3. Increlex SPC.

4. EMEA/H/C/704/SOB 001.7

Odkaz na aktuálne informácie o lieku na stránke EMA

https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/increlex-epar-product-information_sk.pdf

INC-SK-000006

DODATOK 1
(Komentár pre lekára)

POSTUP PRI TESTOVANÍ PROTI LIEKU INCRELEX

1. Inštrukcie pre lekára pri testovaní protilátok:

Osoby, ktoré majú alergické reakcie na injekciu IGF-1, majú po injekcii nečakane vysoké krvné hodnoty IGF-1 alebo bez evidentnej príčiny nevykazujú vzrastovú odozvu, môžu mať odozvu protilátok na injekciu IGF-1. Môže to spôsobovať tvorba anti-IGF-1 protilátok triedy IgE (alergická reakcia), pretrvávajúce protilátky (vysoké krvné hodnoty IGF-1 po injektovaní) alebo neutralizujúce protilátky (pacient bez vzrastovej odozvy).

V takých prípadoch sa má postupovať podľa pokynov na testovanie protilátok. Informácie pre prípadné uskutočnenie testovania protilátok uvádzame v nasledovnom texte:

- Lekár má svoje otázky adresovať priamo na e-mailovú adresu Increlex.antibodies@ipsen.com, pričom vysvetlí lekárske dôvody testovania protilátok.
- Zodpovedný zástupca spoločnosti Ipsen bude informovať laboratórium validované pre tieto analýzy o dodaní vzoriek a získa kontrakt týkajúci sa:
 - počtu vzoriek potrebných na analýzu,
 - približnej dĺžky trvania týchto analýz,
 - druhu materiálu (sérum alebo plazma) a jeho množstva,
 - postupu odberu vzorky, jej označenia a uchovávaní,
 - spôsobu prepravy vzoriek (kuriér, teplota a adresa),
 - príslušných nákladov za tieto vyšetrenia a služby.Spoločnosť Ipsen nebude v nijakom prípade žiadnym spôsobom zapojená do odberu vzoriek ani do účtovania nákladov za ich analýzu či prepravu.
- Zodpovedný zástupca spoločnosti Ipsen postúpi lekárovi všetky potrebné informácie.
- Lekár pacientovi vysvetlí, kde mu odoberú vzorky krvi na testovanie protilátok (zdravotnícke zariadenie alebo externé laboratórium), **poskytne spolu s receptom informácie o zdravotníckom zariadení alebo externom laboratóriu** a informuje pacienta, že spoločnosť Ipsen neponesie žiadne súvisiace náklady.
- Zdravotnícke zariadenie alebo externé laboratórium následne odoberie vzorky a odošle ich za určených prepravných podmienok do príslušného testovacieho laboratória.
- Výsledky a faktúru za vykonané analýzy dostane priamo lekár, ktorý vyšetrenie ordinoval.

2. Stratégia potrebná pri hodnotení viažucich protilátok, neutralizačných protilátok a protilátok triedy IgE.

2.1 Testovanie viažucich/pamäťových protilátok (v prípade vysokých hodnôt cirkulujúceho faktoru IGF-1 po podaní injekcie)

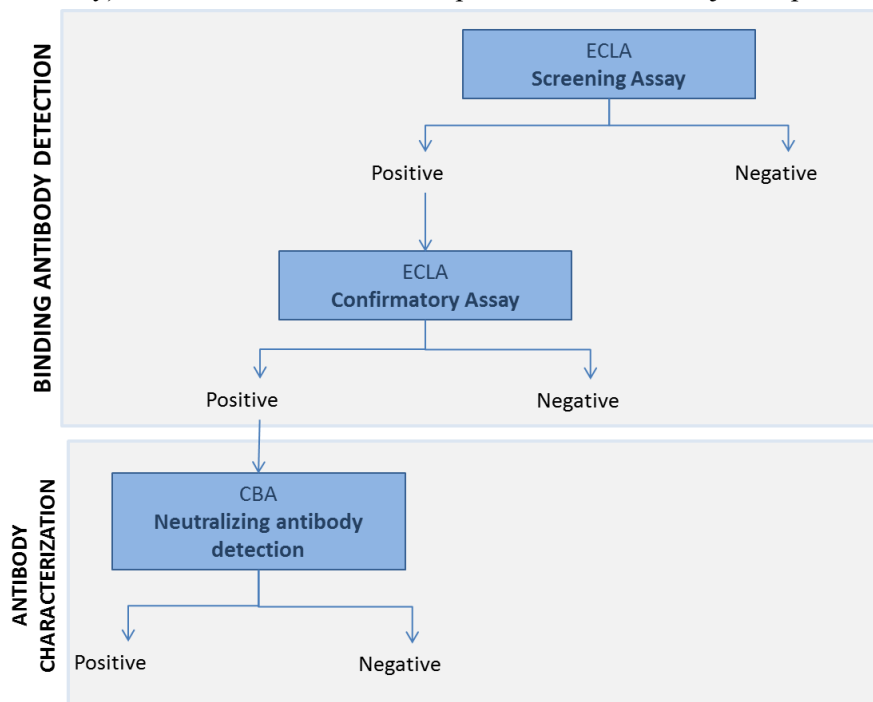
Laboratórium poverené vyšetrovaním viažucich/pamäťových protilátok je KYMOS PHARMA SERVICES a nachádza sa v Španielsku. Kontaktné údaje sú uvedené v Dodatku 2.

Podľa odporúčaní agentúry EMA [1] a úradu FDA [2] sa použije viacúrovňový prístup (pozri Obrázok 1). Vzorky krvi sa jednoducho po odbere podrobia najskôr skriningovému rozboru ECLA (Elektro-Chemiluminiscenčná analýza), čím sa detegujú viažuce protilátky proti IGF-1. Vzorky s pozitívnym výsledkom skriningového rozboru sa podrobia potvrdzujúcemu rozboru ECLA. Vzorky s potvrdenými pozitívnymi výsledkami skriningového a potvrdzujúceho rozboru ECLA sa oficiálne prehlásia za pozitívne na prítomnosť viažucich/pamäťových protilátok a stanoví sa ich titer na určenie rozsahu imunitnej odpovede. Ďalšie vyšetrenie neutralizujúcich protilátok sa vykoná len vo vzorkách pozitívne testovaných na viažuce sa protilátky.

2.2 Testovanie neutralizujúcich protilátok (v prípade nízkeho alebo žiadneho účinku)

Laboratórium poverené vyšetrovaním neutralizujúcich protilátok je SGS France, Life Services a nachádza sa vo Francúzsku. Kontaktné údaje sú uvedené v Dodatku 2.

Pre účely predskriningovej fázy, a keďže všetky neutralizujúce protilátky sú viažuce, prvým krokom hodnotenia neutralizujúcich protilátok bude detekcia viažucich protilátok proti IGF-1 (pozri Obrázok 1). Vzorky s potvrdenými pozitívnymi výsledkami skriningového a potvrdzujúceho rozboru ECLA sa oficiálne prehlásia za pozitívne na prítomnosť viažucich/pamäťových protilátok a pomocou analýzy CBA (cell-based assay) sa môžu charakterizovať na prítomnosť neutralizujúcich protilátok.



Obrázok 1: Viacúrovňový postup pri testovaní protilátok

2.3 *Anti-IGF-1 protilátky triedy IgE (v prípade hypersenzitívnej reakcie)*

Laboratórium poverené vyšetrením anti-IGF-1 protilátok triedy IgE je Bioagilytix a nachádza sa v Nemecku. Kontaktné údaje sú uvedené v Dodatku 2.

V prípade výskytu hypersenzitívnej udalosti súvisiacej s liekom Increlex[®] sa vzorky priamo vyšetria na prítomnosť anti-IGF-1 protilátok triedy IgE použitím analýzy ImmunoCAP.

LITERATÚRA

[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).

DODATOK 2

(Komentár pre zdravotnícke zariadenie alebo externé laboratórium)

TESTOVANIE PROTILÁTKOK PROTI ÚČINNEJ LÁTKE PRI PRESKRIPCII LIEKU INCRELEX

1. Kontaktné údaje laboratórií

1.1 Viažuce/pamäťové anti-IGF-1 protilátky (vysoké hladiny cirkulujúceho IGF-1)

Kymos Pharma Services S.L.

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

1.2 Testovanie neutralizujúcich anti-IGF-1 protilátok (nízka účinnosť/strata účinnosti)

SGS France, Life Services.

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

1.3 Anti-IGF-1 protilátky triedy IgE (hypersenzitívna reakcia)

BIOAGILYTIX Europe GmbH

Adresa: Lademannbogen 10
22339 Hamburg, Nemecko
Telefón: [+49 405 267 790](tel:+49405267790)
Web: www.bioagilytix.com

2. Odber a identifikácia biologických vzoriek (potvrďuje Increlex.antibodies@ipsen.com)

2-ml vzorka neupravenej krvi sa odoberie 1-2 hodiny pred novým vstreknutím lieku Increlex®, ak pacient pokračuje v liečbe. Vzorky krvi sa odoberú do skúmaviek so sérovým aktivátorom zrážania. Každá vzorka sa nechá postáť 30 minút (maximálne 60 minút) pri izbovej teplote a na 10 minút sa vloží do centrifúgy na 1800 g pri +4°C. Sérum sa odstráni a preniesie do kryoskúmavky (napr. ampulka Nunc™): 2 alikvótne časti - približne 500 µl séra na jednu alikvótnu časť a ihneď sa uskladní pri teplote -22 ±4 °C.

Tieto vzorky sa presne označia iniciálmi pacienta (prvé 3 písmená priezviska), dátumom narodenia pacienta, pohlavím pacienta, dátumom a hodinou odberu krvi, menom lekára a názvom a krajinou zdravotníckeho zariadenia/laboratória.

3. Prepravné podmienky (potvrďuje Increlex.antibodies@ipsen.com)

Vzorky séra sa odošlú v suchom ľade do skúšajúceho laboratória prostredníctvom služby globálneho kuriéra (odporúča sa napr. World Courier), ktorý vás bude informovať o konkrétnych požiadavkách správnej prepravy z ľubovoľnej krajiny/regiónu.