

# Increlex<sup>®</sup>

## Mekasermín

### Informácia pre lekára o lieku Increlex<sup>®</sup>

Informačný materiál o lieku stanovený podmienkami registrácie lieku Increlex<sup>®</sup>.  
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<sup>®</sup> - liečba ťažkej primárnej deficiencie IGF-1

- Increlex<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> je indikovaný na dlhodobú liečbu porúch rastu u detí a dospievajúcich 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

- Aby sa predišlo vzniku lipohypertrofiie 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)<sup>1</sup>, Increlex<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.
- Pacienti a ich rodičia/opatrovatelia majú byť poučení o tom, ako rozpoznať príznaky a znaky hypoglykémie a ako im predchádzať.<sup>2</sup> Taktiež majú obdržať inštrukcie na liečbu závažnej hypoglykémie, ak by sa vyskytla (napr. injekcia glukagónu).
- Ak pacient nie je schopný z akéhokoľvek dôvodu prijímať potravu, Increlex<sup>®</sup> nemá byť podaný. Dávka lieku Increlex<sup>®</sup> sa nemá nikdy navyšovať z dôvodu vynechania jednej alebo viacerých dávok.

## Bezpečnosť

### Benígne a malígne neoplázie<sup>3</sup>

Kvôli zvýšenému riziku benígnych a malígnych neoplázií pri použití Increlexu<sup>®</sup> 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 dospelých, ktorí boli liečení liekom Increlex<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 hypoglykémiou 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>.

## 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).<sup>3</sup>

## 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.<sup>3</sup>

## 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.<sup>3</sup>

Tak ako u všetkých liekov obsahujúcich proteíny, niektorí pacienti môžu vytvárať protilátky proti lieku Increlex®. V klinických skúšaniach 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 protilátok<sup>4</sup>. V prípade potreby, podrobnosti o tom, ako vykonať testovanie protilátok, nájdete v Dodatku I.

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

Increlex<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> okamžite ukončiť. Ak sa liečba liekom Increlex znovu spustí, dávka nemá prekročiť odporúčanú dennú dávku.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie 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 lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://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 na telefónnom čísle +421903761520.

#### Literatúra

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

#### Odkaz na aktuálne informácie o lieku na stránke EMA

[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)

**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](mailto: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)

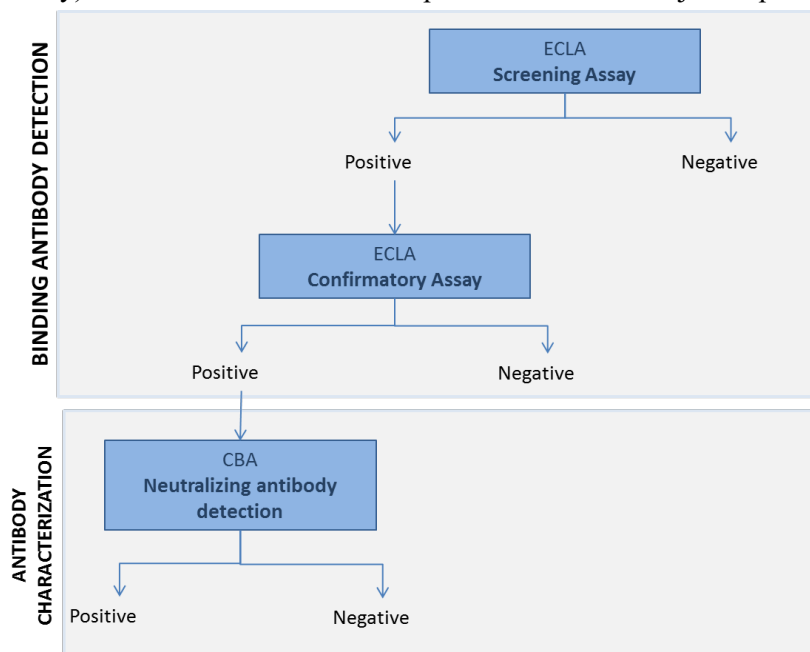
Laboratórium poverené vyšetrením viažucich/pamäťových protilátok je KYMOS PHARMA SERVICES a nachádza sa v Španielsku. Kontaktné údaje sú uvedené v Dodatku 2.

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 (nízka účinnosť/strata účinnosti)

Laboratórium poverené vyšetrením 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<sup>®</sup> 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](http://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](http://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](http://www.bioagilytix.com)

## 2. Odber a identifikácia biologických vzoriek (potvrďuje [Increlex.antibodies@ipson.com](mailto:Increlex.antibodies@ipson.com))

2-ml vzorka neupravenej krvi sa odoberie 1-2 hodiny pred novým vstreknutím lieku Increlex<sup>®</sup>, 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 prenesie do kryoskúmavky (napr. ampulka Nunc<sup>™</sup>): 2 alikvótné 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@ipson.com](mailto:Increlex.antibodies@ipson.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.