

INCRELEX[®]

▼ M R_s F

IPSEN

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Vattenaktig, klar och färglös lösning.)

Särskild receptblankett krävs

Somatropin, samt somatropinagonister

Aktiv substans:

Mekasermin

ATC-kod:

H01AC03

Läkemedel från IPSEN omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

För långtidsbehandling vid tillväxtstörningar hos barn och ungdomar från 2 till 18 år med bekräftad svår primär brist på insulinliknande tillväxtfaktor-1 (primär IGF-1-brist).

Svår primär IGF-1-brist definieras genom:

- Tillväxtstörning (längd SDS \leq -3,0) och
- basala IGF-1-nivåer under 2,5:e percentilen för ålder och kön och
- normal tillväxthormoninsöndring.
- Sekundära former av IGF-1-brist såsom undernäring, hypopituitarism, hypotyroidism eller kronisk behandling med farmakologiska doser av antiinflammatoriska steroider måste uteslutas.

Svår primär IGF-1-brist innefattar patienter med mutationer i GH-receptorn (GHR), post-GHR-signalväg eller IGF-1-gendefekter. Patienterna har inte GH-brist och kan därför inte förväntas svara tillfredsställande på exogen tillväxthormonbehandling. I vissa fall, när detta bedöms nödvändigt, kan ett IGF-1-genereringstest genomföras för att bekräfta diagnosen.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

INCRELEX är kontraindicerat hos barn och ungdomar med aktiv eller misstänkt neoplasi, eller något tillstånd eller sjukdomshistoria som ökar risken för benign eller malign neoplasi.

Behandlingen ska avbrytas om tecken på neoplasi uppstår.

Då INCRELEX innehåller bensylalkohol, får det inte ges till prematura spädbarn eller nyfödda.

Dosering

Behandling med mekasermin bör förskrivas av läkare som har erfarenhet av diagnos och vård av patienter med tillväxtsjukdomar.

Dosering

Dosen bör anpassas individuellt för varje patient. Rekommenderad startdos för mekasermin är 0,04 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen givet som subkutan injektion. Om inga signifikanta biverkningar uppstår under minst en veckakan dosen höjas i steg om 0,04 mg/kg till maximal dos på 0,12 mg/kg två gånger dagligen. Doser högre än 0,12 mg/kg två gånger dagligen ska inte överskridas då det kan öka risken för neoplasier.

Om den rekommenderade dosen inte tolereras av patienten kan behandling med lägre dos övervägas. Behandlingsresultatet ska utvärderas baserat på tillväxthastigheten. Den lägsta dos som förknippades med väsentlig tillväxtökning på individuell basis är 0,04 mg/kg givet två gånger om dagen.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för mekasermin för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Detta läkemedel kan därför inte rekommenderas för barn under 2 år.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Det finns endast begränsade data för mekasermins farmakokinetik hos barn med nedsatt leverfunktion och samtidig svår primär IGF-1-brist. Det rekommenderas att dosen bestäms individuellt för varje patient (se "Dosering").

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade data för mekasermins farmakokinetik hos barn med nedsatt njurfunktion och samtidig svår primär IGF-1-brist. Det rekommenderas att dosen bestäms individuellt för varje patient (se "Dosering").

Administreringsätt

INCRELEX ska injiceras som subkutan injektion strax före eller efter en måltid eller mellanmål. Om hypoglykemi förekommer med rekommenderade doser, trots tillräckligt födointag, ska dosen reduceras. Om patienten av någon anledning inte kan äta ska detta läkemedel inte ges. Dosen av mekasermin får aldrig ökas för att kompensera för en eller flera överhoppade doser.

Injektionsställena bör bytas till olika ställen vid varje injektion.

INCRELEX ska inte administreras intravenöst.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Lösningen skall vara klar omedelbart efter uttag ur kylskåp. Om lösningen är oklar eller innehåller partiklar får den inte injiceras.

INCRELEX ska administreras med sterila sprutor och injektionsnålar för engångsbruk. Sprutorna ska ha tillräckligt liten volym så att den

förskrivna dosen kan dras från injektionsflaskan med rimlig noggrannhet.

Varningar och försiktighet

Benigna och maligna neoplasier

Det finns en ökad risk för benign och malign neoplasi hos barn och ungdomar som behandlas med INCRELEX, då IGF-1 spelar en roll i bildandet och utvecklingen av benigna och maligna neoplasier.

Efter marknadsföring har det rapporterats om både benigna och maligna neoplasier hos barn och ungdomar som har fått behandling med INCRELEX. Dessa fall representerade en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligtvis inte ses hos barn.

Den ökade risken för neoplasier kan vara högre hos patienter som får INCRELEX utanför godkänd indikation eller vid doser som är högre än rekommenderade. Den kunskap som finns idag om biologin hos IGF-1 pekar på att IGF-1 spelar en roll i maligniteter i alla organ och vävnader. Läkare bör därför vara vaksamma mot alla symtom på potentiell malignitet.

INCRELEX behandlingen ska avbrytas permanent om benign eller malign neoplasi utvecklas och medicinsk expertvård ska uppsökas.

Mekasermin är inte ett substitut för tillväxthormonbehandling.

Mekasermin får inte användas som tillväxtfrämjande medel hos patienter med slutna epifyser.

Mekasermin ska injiceras strax före eller efter en måltid eller mellanmål, eftersom det kan ha insulinliknande hypoglykemiska effekter. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av yngre barn, barn med hypoglykemi i anamnesen och barn med oregelbundet födointag. Patienter bör undvika att delta i några högriskaktiviteter inom 2-3 timmar efter dosering, speciellt i början av behandlingen med mekasermin, tills en vältolererad dos av INCRELEX har fastställts. Om en person med svår hypoglykemi är medvetslös eller på annat sätt oförmögen att inta föda normalt, kan injektion av glukagon vara nödvändig. Personer med en anamnes på svåra hypoglykemier ska ha glukagon tillgängligt. Vid den initiala förskrivningen bör läkaren informera föräldrarna om tecken, symtom och behandling av hypoglykemi, inklusive injektion av glukagon.

Dosen av insulin och/eller andra hypoglykemiska läkemedel kan behöva minskas för diabetespatienter som använder detta läkemedel.

Ekokardiogram rekommenderas före start av mekasermin-behandling hos alla patienter. Patienter som avslutar behandling ska också undersökas med ekokardiogram. Patienter med avvikande ekokardiogram eller kardiovaskulära symtom ska följas regelbundet med ekokardiogram.

Hypertrofi av lymfkörtelvävnad (t.ex. tonsillerna), som associeras med komplikationer som snarkning, apné och kronisk vätskansamling i mellanörat, har rapporterats vid användningen av detta läkemedel. Patienten bör undersökas regelbundet för att utesluta sådana möjliga komplikationer eller för att initiera lämplig behandling när kliniska symtom förekommer.

Intrakraniell hypertension med papillödem, synförändringar, huvudvärk, illamående och/eller kräkning har rapporterats hos patienter som behandlats med mekasermin, vilket också har rapporterats vid terapeutisk behandling med tillväxthormon. Tecken och symtom på intrakraniell hypertension försvann efter att doseringen avbröts. Oftalmoskopisk undersökning rekommenderas i början av och regelbundet under behandlingen med mekasermin samt vid förekomst av kliniska symtom.

Förskjutning i övre femurepifys (*som potentiellt kan leda till avaskulär nekros*) och försämring av skolios kan förekomma hos patienter som genomgår snabb tillväxt. Dessa tillstånd och andra symtom och tecken, som är kända för att associeras med tillväxthormonbehandling i allmänhet, bör övervakas under behandling med mekasermin. Patienter som börjar halta eller klagar över höft- eller knäsmärta ska undersökas.

I klinisk användning hos patienter som behandlats med INCRELEX har fall av överkänslighet, urtikaria, klåda och erytem rapporterats. Dessa har observerats både systemiskt och/eller lokalt på injektionsstället. Ett fåtal rapporterade fall uppvisade tecken på anafylaxi som krävde sjukhusinläggning. Föräldrar och patienter bör informeras om att sådana reaktioner är möjliga och att om en systemisk allergisk reaktion uppstår bör behandlingen avbrytas och läkare omedelbart kontaktas.

Behandlingen bör omprövas om patienten inte svarat efter ett år.

Personer som får allergiska reaktioner vid injektion av IGF-1, har oväntat höga nivåer av IGF-1 i blod efter injektion eller som inte

uppvisar ett tillväxtsvar utan identifierad orsak, kan ha utvecklat ett antikroppssvar på injicerat IGF-1. Detta kan bero på utvecklingen av anti-IGF-1 IgE, persisterande antikroppar eller neutraliserande antikroppar. I sådana fall bör antikroppstestning övervägas.

Hjälpämnen

INCRELEX innehåller 9 mg/ml bensylalkohol som konserveringsmedel.

Bensylalkohol kan ge toxiska och anafylaktoida reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per flaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Dosering av insulin och/eller läkemedel mot hypoglykemi kan behöva reduceras.

Graviditet

Kategori B:3.

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Negativt graviditetstest rekommenderas för alla fertila kvinnor innan behandling med mekasermin påbörjas. Alla fertila kvinnor rekommenderas att använda tillförlitlig preventivmetod under behandlingen.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av mekasermin i gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxologiska effekter. Den potentiella risken för människor är okänd.

Detta läkemedel bör inte användas under graviditet om detta inte är absolut nödvändigt.

Amning

Amning rekommenderas inte under behandling med INCRELEX eftersom det inte finns tillräckligt med information om mekasermin utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Mekasermin har testats i en teratologisk studie på råttor där inga effekter på foster visades vid doser upp till 16 mg/kg (20 gånger maximalt rekommenderad dos för människa (MRHD) baserat på kroppsytta) och i en teratologisk studie på kaniner där inga effekter på foster visades vid doser på 0,5 mg/kg (2 gånger av MRHD baserat på kroppsytta). Mekasermin har ingen effekt på fertilitet hos råttor då intravenösa doser på 0,25, 1 och 4 mg/dag har använts (upp till 4 gånger av klinisk dos med MRHD baserat på arean under koncentrationskurvan (AUC)).

Effekten av mekasermin på det ofödda barnet har inte studerats. Därför finns otillräcklig medicinsk information för att bestämma om det föreligger signifikant risk för foster. Inga studier med mekasermin har utförts på ammande mödrar. INCRELEX bör inte ges till gravida eller ammande kvinnor. Negativt graviditetstest och tillförlitligt preventivmetod krävs för alla premenopausala kvinnor som behandlas med INCRELEX.

Amning

Grupp IVa.

Amning rekommenderas inte under behandling med INCRELEX.

Fertilitet

INCRELEX har testats i en teratologisk studie på råttor där inga effekter på foster visades vid doser upp till 16 mg/kg (20 gånger maximalt rekommenderad dos för människa (MRHD) baserat på kroppsytta) och i en teratologisk studie på kaniner där inga effekter på foster visades vid doser på 0,5 mg/kg (2 gånger av MRHD baserat på kroppsytta). INCRELEX har ingen effekt på fertilitet hos råttor då intravenösa doser på 0,25, 1 och 4 mg/dag har använts (upp till 4 gånger av klinisk dos med MRHD baserat på arean under koncentrationskurvan (AUC)).

Effekten av INCRELEX på ofödda barn har inte studerats. Därför finns otillräcklig medicinsk information för att bestämma om det föreligger signifikant risk för foster. Inga studier med INCRELEX har utförts på ammande mödrar. Negativt graviditetstest och tillförlitligt preventivmetod krävs för alla premenopausala kvinnor som behandlas med INCRELEX.

Trafik

INCRELEX kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner i händelse av en hypoglykemisk episod. Hypoglykemi är en mycket vanlig biverkan.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsdata har tagits från totalt 413 patienter i kliniska studier med svår primär IGF-1-brist. Data har också samlats från källor efter marknadsföring.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna från de kliniska studierna var huvudvärk (44%), hypoglykemi (28%), kräkningar (26%), hypertrofi på injektionsstället (17%) och otitis media (17%).

Intrakraniell hypertension/ökat intrakraniellt tryck förekom hos 4 (0,96%) av patienterna i de kliniska studierna och förekom hos 7-9 år gamla tidigare obehandlade patienter.

I kliniska studier för andra indikationer, sammanlagt omkring 300 patienter, rapporterades lokala och/eller systemiska överkänslighetsreaktioner hos 8% av patienterna. Det förekom också rapporter om systemisk överkänslighetsreaktion från användning efter marknadsföring, varav några fall indikerade anafylaxi. Även rapporter om lokala allergiska reaktioner har inkommit efter marknadsföring.

Vissa patienter kan utveckla antikroppar mot mekasermin. Ingen tillväxtminskning sågs till följd av utvecklingen av antikroppar.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) biverkningar, som inträffade i kliniska prövningar. Biverkningarna anges efter fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgruppering. Ytterligare biverkningar har identifierats vid användning efter godkännande av INCRELEX. Då dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av obestämmd storlek är det inte möjligt att tillförlitligt beräkna frekvensen (ingen känd frekvens).

Tabell 1: Biverkningar i kliniska prövningar

Systemorganklass	Biverkningar observerade i kliniska studier	Biverkningar observerade efter marknadsföring
Blodet och lymfsystemet	Vanliga: Tymushypertrofi	
Immunsystemet		Ingen känd frekvens: Systemisk överkänslighet (anafylaxi, generell urtikaria, angioödem, dyspné), lokal allergisk reaktion på injektionsstället (pruritus, urtikaria)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga: Hypoglykemi Vanliga: Hypoglykemisk kramp, hyperglykemi	
Psykiska störningar		

Systemorganklass	Biverkningar observerade i kliniska studier	Biverkningar observerade efter marknadsföring
	Mindre vanliga: Depression, nervositet	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: Huvudvärk Vanliga: Kramp, yrsel, tremor Mindre vanliga: Godartad intrakraniell hypertension	
Ögon	Vanliga: Papillödem	
Öron- och balansorgan	Mycket vanliga: Otitis media Vanliga: Hypoakusis, öronsmärta, utgjutning i mellanörat	
Hjärtat	Vanliga: Hjärtblåsljud, takykardi Mindre vanliga: Hjärtförstoring, kammar-hypertrofi, mitralisklaffinsufficien s, trikuspidalklaffinsuffic iens	
	Vanliga: Sömnapné, körtelhypertrofi,	

Systemorganklass	Biverkningar observerade i kliniska studier	Biverkningar observerade efter marknadsföring
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	tonsillhypertrofi, snarkning	
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Kräkningar, smärta i övre buken Vanliga: buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Hudhypertrofi, onormal hårstruktur	Ingen känd frekvens: Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga: Artralgi, extremitetssmärta Vanliga: Skolios, myalgi	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga: Melanocytnevus	Ingen känd frekvens: Benigna och maligna neoplasier
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga: Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga: Hypertrofi vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället	

Systemorganklass	Biverkningar observerade i kliniska studier	Biverkningar observerade efter marknadsföring
	<p>Vanliga: Smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället</p> <p>Mindre vanliga: Utslag vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, lipohypertrofi</p>	
Undersökningar	Mindre vanliga: Viktökning	
Kirurgiska och medicinska åtgärder	Vanliga: Inläggande av rör i örat	

Beskrivning av valda biverkningar

Neoplasier

Efter marknadsföring har det rapporterats om både benigna och maligna neoplasier hos barn och ungdomar som har fått behandling med INCRELEX. Dessa fall representerade en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligtvis inte ses hos barn.

Systemisk/lokal överkänslighet

Kliniska studier

I kliniska studier för andra indikationer, sammanlagt omkring 300 patienter, rapporterades lokala och/eller systemiska överkänslighetsreaktioner hos 8% av patienterna. Samtliga fall var milda eller måttliga i svårighetsgrad och inget fall var allvarligt.

Rapporter efter marknadsföring

Systemisk överkänslighet inkluderade symptom som anafylaxi, generaliserad urtikaria, angioödem, dyspné. Symtomen vid anafylaxi inkluderade nässelutslag, angioödem och dyspné. Några patienter behövde sjukhusvård. Vid upprepad administrering återkom inte symtomen hos alla patienter. Det rapporterades även lokala allergiska reaktioner på injektionsstället. Typiska för dessa var klåda och urtikaria.

Hypoglykemi

115 patienter (28%) hade en eller flera hypoglykemiepisoder varav 6 patienter hade hypoglykemiska kramper vid ett eller flera tillfällen. Symtomatisk hypoglykemi kunde vanligen undvikas om en måltid eller ett mellanmål intogs antingen precis före eller efter injektion av INCRELEX.

Hypertrofi vid injektionsstället

Hypertrofi vid injektionsstället förekom hos 71 patienter (17%) i de kliniska studierna och uppträdde vanligen efter injektioner utan växling av injektionsställena. När injektionsstället varierades på ett lämpligt sätt försvann symtomen.

Tonsillhypertrofi

Tonsillhypertrofi observerades hos 38 patienter (9%), speciellt under de första 1 till 2 åren av behandlingen med lägre tonsilltillväxt under efterföljande år.

Snarkning

Snarkning uppträdde vanligen under det första behandlingsåret och rapporterades hos 30 patienter (7%).

Intrakraniell hypertension/ökat intrakraniellt tryck

Intrakraniell hypertension förekom hos 4 patienter (0,96%). Hos två patienter avbröts INCRELEX-behandlingen och återupptogs inte, hos två patienter återkom inte biverkningen efter att INCRELEX-behandlingen återupptagits vid en reducerad dos. Samtliga 4 patienter blev helt återställda efter biverkan utan sekvele.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Akut överdosering kan leda till hypoglykemi.

Behandling av akut överdosering av mekasermin ska inriktas på att lindra eventuella hypoglykemiska effekter. Oral glukos eller föda ska intas. Om överdoseringen leder till medvetslöshet kan intravenös glukos eller parenteralt glukagon krävas för att upphäva de hypoglykemiska effekterna.

Långvarig överdosering kan leda till tecken och symtom på akromegali eller jätteväxt.

Överdoser kan leda till suprafysiologiska IGF-1-nivåer och kan öka risken för benign och malign neoplas.

Vid akut eller kronisk överdos måste Increlex avbrytas omedelbart. Om behandlingen med Increlex återupptas bör dosen inte överskrida den rekommenderade dagliga dosen.

Farmakodynamik

Mekasermin är en human insulinliknande tillväxtfaktor-1 (rhIGF-1), som framställs med rekombinant-DNA-teknik. IGF-1 består av 70 aminosyror i en enkel kedja med tre intramolekylära disulfidbryggor och en molekylvikt på 7 649 Dalton. Produktens aminosyrasekvens är identisk med aminosyrasekvensen hos endogen human IGF-1. rhIGF-1-proteinet är syntetiserat i bakterier (*E.coli*) som modifierats genom tillsats av genen för human IGF-1.

Verkningsmekanism

Insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1) är den huvudsakliga hormonmediatorn för längdtillväxt. Under normala förhållanden binder tillväxthormon till dess receptor i levern och andra vävnader och stimulerar syntesen/sekretionen av IGF-1. I målvävnader aktiveras IGF-1-receptor typ 1, som är homolog till insulinreceptorn, av IGF-1, vilket leder till intracellulär signalering, som stimulerar flera processer vilka leder till längdtillväxt. De metaboliska verkningarna av IGF-1 är delvis avsedda att stimulera upptaget av glukos, fettsyror och aminosyror så att metabolismen främjar växande vävnader.

Farmakodynamiska effekter

Följande verkningar har påvisats för endogen human IGF-1:

Vävnadstillväxt

- Skelettillväxt uppnås vid epifysbrosket vid ändarna på ett växande ben. Epifysbroskcellernas tillväxt och metabolism stimuleras direkt av tillväxthormon och IGF-1.
- Organtillväxt: rhIGF-1-behandling av råttor med IGF-1-brist leder till tillväxt av hela kroppen och organen.
- Celltillväxt: IGF-1-receptorer finns på de flesta typer av celler och vävnader. IGF-1 har mitogen aktivitet som leder till ett ökat antal celler i kroppen.

Kolhydratmetabolism

IGF-1 hämmar hepatisk glukosproduktion, stimulerar perifert glukosutnyttjande och kan reducera blodglukos och orsaka hypoglykemi.

IGF-1 har hämmande effekter på insulinsekretionen.

Ben/mineralmetabolism

Cirkulerande IGF-1 spelar en viktig roll vid förvärvning och underhåll av benmassa. IGF-1 ökar bentäthet.

Klinisk effekt och säkerhet

Fem kliniska prövningar (4 öppna och 1 dubbelblind, placebo-kontrollerad) har utförts med INCRELEX. Subkutana doser av mekasermin, vanligen från 60 till 120 µg/kg två gånger dagligen, administrerades till 92 pediatrika patienter med svår primär IGF-1-brist. Patienter inkluderades i studierna på basis av extrem kortväxt, långsam tillväxthastighet, låga IGF-1-serumkoncentrationer och normal tillväxthormonutsöndring. Åttiotre (83) av 92 patienter var naiva till INCRELEX vid baslinjen och 81 fullföljde minst ett års INCRELEX-behandling. Baslinjeparametrar för de 81 patienter som utvärderades i de primära och sekundära effektanalyserna från de kombinerade studierna var (medelvärde ± SD): kronologisk ålder (år): 6,8 ± 3,8; åldersspann (år): 1,7 till 17,5; längd (cm): 84,1 ± 15,8; längd standard deviation score (SDS): -6,9 ± 1,8; längdtillväxthastighet (cm/år): 2,6 ± 1,7; längdtillväxthastighet (SDS): -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1 SDS: -4,2 ± 2,0; och skelettålder (år): 3,8 ± 2,8. Av dessa hade 72 (89%) Laron syndromlik fenotyp; 7 (9%) hade avsaknad av tillväxthormonen, 1 (1%) hade

neutraliserande antikroppar mot tillväxthormon och 1 (1%) hade isolerad genetisk GH-brist. Fyrtiosex (57%) av patienterna var pojkar; 66 (81%) var kaukasier. Sjuttiofyra (91%) av patienterna var prepubertala vid studiens start.

Årliga resultat för längdtillväxthastighet, längdtillväxthastighet SDS och längd SDS upp till år 8 visas i tabell 2. Tillväxthastighetsdata före behandling förelåg för 75 patienter. Tillväxthastigheten vid ett givet behandlingsår jämfördes genom parade t-tester med tillväxthastigheten före behandling för samma patienter som avslutade detta behandlingsår. Längdtillväxthastigheten för år 2 till 8 var statistiskt större än baslinjen. För de 21 behandlade naiva patienterna med nära-vuxenlängd, var medelvärdet (\pm SD) av skillnaden mellan observerad längdökning jämfört med den som förväntas från Laron ca 13 cm (\pm 8 cm) efter en genomsnittlig behandlingstid på 11 år.

Tabell 2: Årliga längdresultat per behandlingsår med INCRELEX

	Före beh.	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7	År 8
Längd tillväxthastighet (cm/år)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Medelvärde (SD)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)

	Före beh.	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7	År 8
Medelvärde (SD) förändring jmf med förebehandling		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
P-värde [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Längd tillväxthastighet SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Medelvärde (SD)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Medelvärde (SD) förändring jmf med före		+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)

	Före beh.	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7	År 8
behandling									
P-värde [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Längd SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Medelvärde (SD)	-6,9 (1,8)	-6,1 (1,8)	-5,6 (1,7)	-5,3 (1,7)	-5,1 (1,7)	-5,0 (1,7)	-4,9 (1,6)	-4,9 (1,7)	-5,1 (1,7)
Medelvärde (SD) förändring jmf med före behandling		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
P-värde [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

SD = Standardavvikelse; SDS = Standard deviation score
[1] P-värdena för jämförelse med värdena före behandling datorberäknades med parade t-tester.

För patienter med skelettålder tillgänglig för minst 6 år efter behandlingsstart, var medelökningen av skelettålder jämförbar

med medelökningen i kronologisk ålder. För dessa patienter verkar inte finnas någon klinisk signifikant framflyttning av skelettålder relativt kronologisk ålder.

Effekten är dosberoende. Doser på 120 µg/kg givna subkutant (s.c.) och två gånger dagligen (BID) var associerade med den största tillväxtresponen.

Bland de patienter som inkluderades i säkerhetsutvärderingen (n=92), rapporterade 83% minst en biverkan under studiens gång. Inget dödsfall inträffade under studien. Ingen patient avbröt studiemedverkan på grund av biverkningar.

Hypoglykemi var den mest frekvent rapporterade biverkan och uppmärksamhet måste ges till måltider i relation till dosering.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Farmakokinetik

ALLMÄNNA EGENSKAPER

Absorption

Den absoluta subkutana biotillgängligheten för mekasermin hos patienter med svår primär IGF-1-brist har inte fastställts.

Biotillgängligheten för mekasermin efter subkutan administrering hos friska försökspersoner har rapporterats vara ca 100%.

Distribution

I blod är IGF-1 bundet till sex IGF-bindande proteiner (IGFBP:s), där ca 80% är bundet som ett komplex med IGFBP-3 och en syralabil subenhet. IGFBP-3 är reducerat hos patienter med svår primär IGF-1-brist, vilket resulterar i ökad clearance av IGF-1 hos dessa patienter jämfört med friska försökspersoner. Den totala distributionsvolymen av IGF-1 (medelvärde \pm SD) efter subkutan administrering av INCRELEX till 12 patienter med svår primär IGF-1-brist, uppskattas vara 0,257 (\pm 0,073) l/kg vid en mekasermindos på 0,045 mg/kg, och uppskattas öka när dosen av mekasermin ökar. Begränsad information är tillgänglig beträffande koncentration av obunden IGF-1 efter administrering av INCRELEX.

Biotransformation

Både lever och njurar har påvisats metabolisera IGF-1.

Elimination

Den genomsnittliga slutliga $t_{1/2}$ av totalt IGF-1 efter en subkutan engångsadministrering av 0,12 mg/kg hos tre pediatrika patienter med svår primär IGF-1-brist, uppskattas vara 5,8 timmar. Clearance av totalt IGF-1 är omvänt proportionellt mot serum IGFBP-3-nivåer och total IGF-1 systemisk clearance (CL/F) uppskattas vara 0,04 l/hr/kg vid 3 mg/l IGFBP-3 hos 12 patienter.

Speciella populationer

Äldre

Farmakokinetiken för INCRELEX har inte studerats hos försökspersoner äldre än 65 år.

Barn

Farmakokinetiken för INCRELEX har inte studerats hos patienter yngre än 12 år.

Kön

Hos ungdomar med primär IGF-1-brist och hos friska vuxna fanns inga uppenbara skillnader mellan män och kvinnor beträffande farmakokinetiken av INCRELEX.

Ras

Ingen information finns tillgänglig.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts hos barn med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att fastställa effekten av nedsatt leverfunktion på mekasermins farmakokinetiska egenskaper.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, upprepade dosering, eller genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande de kliniska exponeringsnivåerna och med möjlig relevans klinisk användning, var följande:

Toxicitet vid reproduktion

Hos råttor och kaniner studerades reproduktionstoxicitet efter intravenös men inte efter subkutan administrering (det normala

kliniska administrerings sättet). Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande fertilitet och dräktighet, men på grund av det avvikande administrerings sättet är relevansen av dessa fynd oklar. Placentapassage av mekasermin har inte studerats.

Karcinogen potential

Mekasermindoser på 0, 0,25, 1, 4 och 10 mg/kg/dag administrerades subkutant till Sprague Dawley-råttor i upp till 2 års tid. En ökad incidens av adrenal medullär hyperplasi och feokromocytom observerades hos hanråttor vid doser på 1 mg/kg/dag och högre (≥ 1 gånger den kliniska exponeringen med den maximala rekommenderade dosen för människa [MRHD] baserat på AUC) och honråttor vid alla dosnivåer ($\geq 0,3$ gånger den kliniska exponeringen med MRHD baserat på AUC).

En ökad incidens av keratoakantom i huden observerades hos hanråttor vid doser på 4 och 10 mg/kg/dag (≥ 4 gånger exponeringen med MRHD baserat på AUC). En ökad incidens av bröstkörtelkarcinom hos både han- och honråttor observerades hos djur som behandlats med 10 mg/kg/dag (7 gånger exponeringen med MRHD baserat på AUC). En ökad mortalitet sekundärt till IGF-1-inducerad hypoglykemi observerades i karcinogenicitetsstudierna.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml innehåller 10 mg mekasermin*.

Varje injektionsflaska på 4 ml innehåller 40 mg mekasermin.

*Mekasermin är en rekombinant human insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1), som framställts med DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 9 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol

Natriumklorid

Polysorbat 20

Koncentrerad ättiksyra

Natriumacetat

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Mekasermin

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror,

peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler, såsom vaccin och hormoner, är undantagna bör de ändå betraktas som biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3år

Efter öppnande:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande har visats under 30 dagar vid 2 °C till 8 °C.

Från en mikrobiologisk synpunkt kan läkemedlet, när det väl öppnats, förvaras i högst 30 dagar vid 2 °C till 8 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

Särskilda anvisningar för destruktion

INCRELEX tillhandahålls som en flerdoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml Vattenaktig, klar och färglös lösning.

4 milliliter injektionsflaska, 8142:50, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml