

Injectie met mecasermine [rDNA-herkomst]

Risicominimalisatie materiaal betreffende mecasermine voor voorschrijvers

Deze informatie is essentieel voor veilig en doeltreffend gebruik van het product en management van de belangrijkste risico's. Daarom wordt aangeraden dit document aandachtig te lezen vóór het voorschrijven, afleveren of toedienen van het product.

Een link naar de huidige voorschrijfinformatie staat onderaan deze informatie vermeld.

Introductie

De risico minimalisatie materialen voor mecasermine zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Samenvatting

Het gebruik van dit middel kent mogelijke risico's. Deze risico's worden in dit materiaal toegelicht. Hieronder volgt een beknopte samenvatting.

- Er is verhoogd risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasieën bij gebruik van mecasermine.
- Mecasermine is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve of vermoede neoplasie.
- De injectieplaats moet voor elke toediening worden geroeteerd.
- Mecasermine moet altijd vlak voor of na een maaltijd worden toegediend ter vermijding van hypoglycemische episodes.
- Patiënten en hun ouders/verzorgers moeten ervan op de hoogte worden gesteld hoe klachten en verschijnselen van hypoglykemie kunnen worden herkend en hoe deze kunnen worden voorkomen. Ze moeten ook instructies krijgen met betrekking tot de behandeling van ernstige hypoglykemie, in het geval dat dit optreedt (bijv. injectie van glucagon).
- De patiënten moeten in de 2 tot 3 uur na toediening van de dosis activiteiten met een verhoogd risico vermijden, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling met mecasermine.
- Bij alle patiënten wordt aanbevolen een echocardiogram te maken voordat met mecasermine wordt begonnen.
- Vanwege mogelijke hypertrofie van het lymfeweefsel moeten de keel, neus en oren van de patiënt periodiek worden onderzocht.
- Vanwege mogelijke intracraniale hypertensie (IH) moet er een routine-fundoscopisch onderzoek worden uitgevoerd.
- Bij patiënten die snel groeien, kan zich afglijden van de dijbeenkop ter hoogte van de groeischijf (hetgeen kan leiden tot avasculaire necrose) en progressie van scoliose voordoen.
- Bij patiënten die worden behandeld met dit middel zijn gevallen van overgevoeligheid, urticaria, pruritus en erytheem gemeld.
- Bij sommige patiënten kunnen antistoffen tegen dit middel ontstaan.
- Dit middel bevat 9 mg/ml benzylalcohol als conserveermiddel. Benzylalcohol kan giftige en anafylactische reacties veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar.
- Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Mecasermine - de behandeling voor ernstige primaire IGF-1-deficiëntie

- Mecasermine is recombinante humane insulineachtige groeifactor-1 (rhIGF-1), waarvan de moleculaire structuur identiek is aan die van endogeen humaan IGF-1.
- Een diagnose van ernstige primaire IGF-1-deficiëntie betreft patiënten met lage IGF-1-spiegels als gevolg van ongevoeligheid voor groeihormoon (GH) in verband met mutaties in de GH-receptoren, in de post-GHR-signaalroute en defecten in het IGF-1-gen. Ernstige primaire IGFD patiënten zijn niet GH-deficiënt en kunnen hierdoor niet verwacht worden adequaat te reageren op exogene GH-behandeling.
- Increlex is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar oud met groeiproblemen als gevolg van bevestigde ernstige primaire IGF-1-deficiëntie.

Ernstige primaire IGF-1-deficiëntie is in Europa als volgt gedefinieerd:

- lengte standaarddeviatiescore $\leq -3,0$ en
- basale IGF-1-spiegels lager dan het 2,5^e percentiel voor leeftijd en geslacht, en
- voldoende groeihormoon (GH)
- uitsluiting van secundaire vormen van IGF-1-deficiëntie, zoals ondervoeding, hypopituitarisme, hypothyroïdie of chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden.

Toediening

- Increlex is een oplossing voor injectie, geleverd in injectieflacons van 40 mg mecasermine (10 mg/ml).
- De aanbevolen startdosis bedraagt 0,04 mg/kg, tweemaal daags toegediend als subcutane injectie. Indien het middel gedurende ten minste een week goed wordt verdragen, kan de dosis in stappen van 0,04 mg/kg per dosis worden verhoogd tot de maximale dosis van tweemaal daags 0,12 mg/kg en mag niet worden overschreden omdat dit het risico op benigne en maligne neoplasieën kan verhogen. Voorschrijvers worden verwezen naar '*De Increlex Doseringwijzer*' voor meer informatie over het berekenen van de juiste dosis voor elke patiënt op basis van hun gewicht.
- De injectieplaats moet elke toediening worden geroteerd (bovenarm, buik, dij, bil) om het ontwikkelen van lipohypertrofie op de injectieplaats te vermijden.
- Mecasermine moet altijd vlak voor of na een maaltijd worden toegediend ter vermindering van hypoglykemische episodes (die kunnen optreden in de eerste fase van de behandeling en in de loop van de behandeling afnemen).¹ Het is aangetoond dat symptomatische hypoglykemie kan worden vermeden als kort voor of na de toediening van dit geneesmiddel een maaltijd of tussendoortje wordt geconsumeerd.
- Patiënten en hun ouders/verzorgers moeten ervan op de hoogte worden gesteld hoe klachten en verschijnselen van hypoglykemie kunnen worden herkend en hoe deze kunnen worden voorkomen.² Ze moeten ook instructies krijgen met betrekking tot de behandeling van ernstige hypoglykemie, in het geval dat dit optreedt (bijvoorbeeld injectie van glucagon).

- Als de patiënt om welke reden dan ook niet kan eten, moet Increlex worden onthouden. De dosis Increlex mag nooit worden verhoogd om een of meer overgeslagen doses in te halen.

Veiligheid

Benigne en maligne neoplasieën³

Vanwege het verhoogde risico op goed-en kwaadaardige neoplasieën bij gebruik van mecasermine, is het gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve of vermoede neoplasieën, of een aandoening of medische geschiedenis met verhoogd risico op benigne of maligne neoplasieën.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van zowel benigne als maligne neoplasieën bij kinderen en jongeren die behandeld werden met mecasermine. Deze gevallen omvatten uiteenlopende maligniteiten en ook zeldzame maligniteiten die gewoonlijk niet bij kinderen worden waargenomen. Het risico om neoplasieën te ontwikkelen kan hoger zijn bij patiënten die mecasermine krijgen voor niet goedgekeurd gebruik of bij hogere dan de aanbevolen doses. De huidige kennis van de biologische kenmerken van IGF-1 wijst erop dat IGF-1 een rol speelt bij maligniteiten in alle organen en weefsels. Artsen dienen daarom alert te zijn bij alle symptomen van mogelijke maligniteiten.

Ouders moeten bovendien worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van neoplasieën. Dit zou de kans vergroten dat een ontwikkeling van het neoplasma wordt herkend en dat passende medische zorg zo vroeg mogelijk wordt gezocht.

Hypoglykemische effecten

Mecasermine moet vlak voor of na een maaltijd of tussendoortje worden toegediend, omdat het insulineachtige hypoglykemische effecten kan hebben. Speciale aandacht moet uitgaan naar jonge kinderen, kinderen met hypoglykemie in de anamnese en kinderen met een onregelmatig eetpatroon. De patiënten moeten in de 2 tot 3 uur na toediening van de dosis activiteiten met een verhoogd risico vermijden, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling met dit middel, totdat een goed verdragen dosis is ingesteld. Als iemand met een ernstige hypoglykemie bewusteloos is of anderszins niet in staat is op normale wijze voedsel in te nemen, kan een injectie glucagon nodig zijn. Mensen met een voorgeschiedenis van ernstige hypoglykemie dienen glucagon bij de hand te hebben. Wanneer dit geneesmiddel voor het eerst wordt voorgeschreven, dient de arts de ouders/verzorgers voorlichting te geven over de verschijnselen, symptomen en behandeling van hypoglykemie, met inbegrip van het injecteren van glucagon. Bij diabetespatiënten, die mecasermine gebruiken, kan het nodig zijn de dosering van insuline en/of andere hypoglykemische middelen te verlagen.

Cardiovasculaire afwijkingen

Bij alle patiënten wordt aanbevolen een echocardiogram te maken voordat met mecasermine wordt begonnen. Bij patiënten bij wie de behandeling wordt gestaakt, dient eveneens een echocardiogram te worden gemaakt. Patiënten met afwijkingen op het echocardiogram of met cardiovasculaire symptomen dienen regelmatig echocardiografisch te worden gecontroleerd.

Lymfoïde hypertrofie

Vanwege mogelijke hypertrofie van het lymfeweefsel (bijv. tonsillair) moeten de keel, neus en oren van de patiënt periodiek worden onderzocht om potentiële complicaties uit te sluiten of dient een passende behandeling te worden ingesteld wanneer klinische symptomen (bijv. snurken, chronische middenoorafscheiding) worden gevonden.³

Intracraniële hypertensie

Vanwege mogelijke intracraniële hypertensie (IH) moet er voor aanvang van de behandeling, periodiek in de loop van de behandeling en bij het optreden van klinische symptomen (bijv. problemen met het gezichtsvermogen, ernstige aanhoudende hoofdpijn, misselijkheid en/of braken) routine-fundoscopisch onderzoek worden uitgevoerd.³

Afglijden van de dijbeenkop en progressie van scoliose

Bij patiënten die snel groeien, kunnen zich afglijden van de dijbeenkop ter hoogte van de groeischijf (hetgeen kan leiden tot avasculaire necrose) en progressie van scoliose voordoen. Op deze aandoeningen dient regelmatig tijdens de behandeling met mecaseermin te worden gecontroleerd als zich klinische symptomen zoals mank lopen en pijn in een heup of knie voordoen.³

Overgevoeligheid

Bij patiënten die worden behandeld met mecaseermin zijn gevallen van overgevoeligheid, urticaria, pruritus en erytheem gemeld. Deze zijn zowel systemisch als lokaal op de injectieplaats waargenomen. Er is een klein aantal gevallen indicatief voor anafylaxie gemeld, waarbij ziekenhuisopname vereist was. Patiënten en ouders/verzorgers dienen te weten dat dergelijke reacties mogelijk zijn en dat, als een systemische allergische reactie ontstaat, de behandeling moet worden onderbroken en onmiddellijk medische hulp moet worden ingeroepen.³

Zoals geldt voor alle eiwit bevattende geneesmiddelen, kunnen bij sommige patiënten antistoffen tegen mecaseermin ontstaan. Er werd geen remming van de groei waargenomen als gevolg van de ontwikkeling van antistoffen. Patiënten met een allergische reactie op geïnjecteerd IGF-1, met onverwacht hoge IGF-1-bloedwaarden na een injectie of mensen die geen groeirespons vertonen zonder dat daarvoor een oorzaak is vastgesteld, hebben mogelijk een antilichaamrespons op geïnjecteerd IGF-1. Dit kan respectievelijk via productie van anti-IGF-1 IgEs, blijvende antilichamen of neutraliserende antilichamen. In dergelijke gevallen moet en instructies voor het testen op antilichamen overwogen worden.

Increlex bevat 9 mg/ml benzylalcohol als conserveermiddel. Benzylalcohol kan giftige en anafylactische reacties veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdscategorie.

Overdosering

Overdosering kan leiden tot suprafysiologische IGF-1-waarden en kan het risico verhogen op benigne en maligne neoplasieën. Daarom mag de maximale dagelijkse dosis niet worden overschreden.

In geval van een acute of chronische overdosis moet de behandeling met mecasermine onmiddellijk worden stopgezet. Als mecasermine opnieuw wordt gestart, mag de maximale dagelijkse dosis niet worden overschreden.



Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Bijwerkingencentrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl) of in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking, in de bijsluiters en onderaan deze informatie.

Raadpleeg vóór het voorschrijven de Samenvatting van productkenmerken (SmPC), zie onderaan deze informatie.

Referenties

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 SPC van Increlex®

U kunt extra materiaal opvragen via het algemeen telefoonnummer van Ipsen Farmaceutica BV.

Aanvullende informatie betreffende mecasermine is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.cbg-meb.nl.

Aanvullende informatie over de dosering is te vinden in *De Increlex® Doseringwijzer*.

Deze informatie wordt u aangeboden door:

Ipsen Farmaceutica BV, Taurusavenue 33b, 2132 LS Hoofddorp
tel. 023 554 1600

Versie 6: april 2020

BIJLAGE 1
(Nota voor de arts)

INCRELEX – PROCEDURE VOOR ANTISTOFTESTEN

1. Procedure die gevolgd moet worden door artsen die een antistoftest aanvragen:

Mensen met een allergische reactie op geïnjecteerd IGF-1, mensen met onverwacht hoge IGF-1-bloedwaarden na een injectie of mensen die geen groeirespons vertonen als er geen andere oorzaak kan worden vastgesteld, hebben mogelijk een antistofreactie op geïnjecteerd IGF-1. Dit kan te wijten zijn aan de productie van, respectievelijk, anti-IGF-1 IgEs, blijvende antistoffen of neutraliserende antistoffen.

In dergelijke gevallen moet een antistoftest overwogen worden. Als dit het geval is, volg voor meer informatie over de manier waarop de antistoftest uitgevoerd kan worden de hieronder beschreven procedure:

- Artsen dienen hun vragen rechtstreeks te richten aan Increlex.antibodies@ipsen.com, met vermelding van de medische reden voor de antistoftest.
- De verantwoordelijke vertegenwoordiger van Ipsen moet het laboratorium, waar de assays gevalideerd zijn, informeren over de verzending en een overeenkomst bereiken over:
 - het aantal te testen samples (monsters),
 - de geschatte tijdsduur van deze analyses,
 - het type matrix (serum of plasma) en het volume,
 - de procedure voor afname, identificatie en opslag van de samples,
 - hoe de samples dienen te worden verzonden (koerier, temperatuur en adres),
 - de bijhorende kosten van deze testen en diensten.

In alle gevallen zal Ipsen niet betrokken zijn bij de sample afname of gefactureerd worden voor de kosten van deze analyse of voor de vervoerskosten.

- De verantwoordelijke vertegenwoordiger van Ipsen zal alle vereiste informatie doorsturen naar de arts.
- De arts zal de patiënt uitleggen waar de bloedmonsters zullen worden afgenomen voor de antistoftest (ziekenhuis of extern klinisch laboratorium). De arts zal de patiënt de gegevens verstrekken van **het ziekenhuis of het extern klinisch laboratorium, samen met de instructie voor de bloedafname**, en de patiënt informeren dat Ipsen niet verantwoordelijk zal zijn voor de gerelateerde kosten.

- Het ziekenhuis of het extern klinisch laboratorium moet de samples vervolgens verzenden naar het betreffende testlaboratorium onder de door het testlaboratorium gespecificeerde transportcondities .

2. Strategie voor het testen op bindende antistoffen, neutraliserende antistoffen en IgE

2.1 Test op bindende/blijvende antistoffen (in geval van hoge IGF-1-bloedwaarden na injectie)

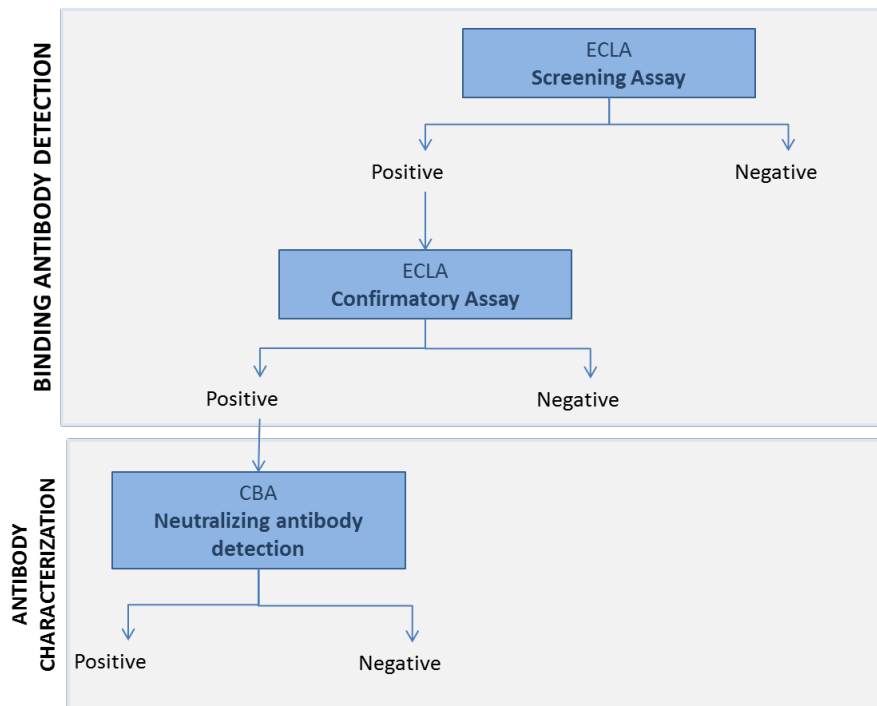
Het laboratorium, dat verantwoordelijk is voor de test op bindende/blijvende antistoffen, is KYMOS PHARMA SERVICES, gevestigd in Spanje. De contactgegevens staan in Bijlage 2.

Zoals aanbevolen door de EMA [1] en de FDA [2], zal een trapsgewijze benadering gebruikt worden (zie Figuur 1). Samengevat zullen de afgenomen bloedsamples eerst worden onderworpen aan een ECLA screeningtest (ElectroChemiluminescent Assay) voor de detectie van IGF-1-bindende antistoffen. Samples, die in de screeningtest positief bevonden worden, zullen worden onderworpen aan een bevestigende ECLA test. Samples die positief bevonden worden bij zowel de screening als de bevestigende ECLA test, zullen als positief aangemerkt worden voor bindende/blijvende antistoffen en de antilichaamtiter zal bepaald worden.

2.2 Test op neutraliserende antistoffen (in geval van onvoldoende werkzaamheid/verlies van werkzaamheid)

Het laboratorium dat verantwoordelijk is voor de test op neutraliserende antistoffen, is KYMOS PHARMA SERVICES, gevestigd in Spanje. De contactgegevens staan in Bijlage 2.

Aangezien alle neutraliserende antistoffen bindende antistoffen zijn, zal voor pre-screening doeleinden de eerste stap van de neutraliserende antistoftest de detectie van IGF-1-bindende antistoffen zijn (zie Figuur 1). Samples, die positief bevonden worden in de screening en de bevestigende ECLA test, zullen worden aangemerkt als positief voor bindende/blijvende antistoffen en kunnen gekarakteriseerd worden op de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen met behulp van een 'cell-based assay' (CBA).



Figuur 1: Trapsgewijze benadering van de antistoftest

ECLA
 Screeningstest
 Positief Negatief

ECLA
 Bevestigende test
 Positief Negatief

CBA
 Detectie neutraliserende antistoffen
 Positief Negatief

Detectie bindende antistoffen
 Karakterisering antistoffen

2.3 Anti-IGF-1 IgE (in geval van een overgevoeligheidsreactie)

Het laboratorium dat verantwoordelijk is voor de test op anti-IGF-1 IgE is THERMO FISHER SCIENTIFIC, gevestigd in Denemarken. De contactgegevens staan in Bijlage 2.

In geval van een overgevoeligheidsreactie op Increlex® moeten de samples direct worden getest op de aanwezigheid van anti-IGF-1 IgEs.

REFERENTIES

[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).

BIJLAGE 2

(Nota voor het ziekenhuis of het extern klinisch laboratorium)

INCRELEX ANTISTOFTEST UIT TE VOEREN OP VOORSCHRIFT

1. Contactgegevens van de laboratoria

1.1 Bindende/Blijvende anti-IGF-1 antistoffen (hoge IGF-1-bloedwaarden) en/of neutraliserende anti-IGF-1 antistoffen (onvoldoende werkzaamheid/verlies van werkzaamheid)

Kymos Pharma Services S.L.

*Adres: Parc Tecnològic del Vallès.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès.
Barcelona. SPANJE*

Telefoon: +34 935 481 848
Website: www.kymos.com

1.2 Anti-IGF-1 IgEs (overgevoeligheidsreactie)

Thermo Fisher Scientific

*Adres: Phadia ApS
ImmunoDiagnostics
Gydevang 33
DK 3450 Allerød
Denemarken*

Telefoon: +45 70 23 33 06
Website: www.thermoscientific.com/phadia

2. Afname en identificatie van de biologische samples (te bevestigen door Increlex.antibodies@ipsen.com)

Een sample vol bloed van 2 ml moet 1 tot 2 uur vóór de volgende Increlex[®] injectie worden afgenomen indien de patiënt nog wordt behandeld. De bloedsamples moeten afgenomen worden in serumtubes met stollingsactivator. Elk sample moet 30 minuten bij kamertemperatuur (max. 60 minuten) blijven staan en wordt daarna gedurende 10 minuten bij 1800g en +4°C gecentrifugeerd. Het serum wordt daarna verwijderd en overgebracht in een cryotube (bijv. Nunc[™] vial): 2 aliquots – ongeveer 500 µl serum per aliquot en onmiddellijk ingevroren aan -22 ±4 °C.

Deze samples dienen direct correct te worden gelabeld met de initialen van de patiënt (3 eerste letters van de familienaam), de geboortedatum van de patiënt, het geslacht van de patiënt, de datum en het tijdstip van bloedafname en de naam van de arts, de naam van het ziekenhuis/laboratorium en het land.

3. Transportcondities (te bevestigen door Increlex.antibodies@ipsen.com)

DE SERUMSTALEN MOETEN OP DROOG IJS VERZONDEN WORDEN NAAR HET TESTLABORATORIUM DOOR EEN INTERNATIONALE KOERIER (BIJV. AANBEVELING OM WORLD COURIER TE GEBRUIKEN) DIE KAN INFORMEREN OVER DE SPECIFIEKE VEREISTEN VOOR EEN CORRECTE VERZENDING VANUIT ELK LAND/REGIO