

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INCRELEX 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 10 mg Mecasermin*. Jede Durchstechflasche mit 4 ml enthält 40 mg Mecasermin*.

* Mecasermin ist ein aus *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie gewonnener humaner Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml enthält 9 mg Benzylalkohol. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Wässrige, klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für die Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit bestätigtem schwerem primärem Mangel an Insulin-like Growth Factor-1 (primärer IGF-1-Mangel).

Schwerer primärer IGF-1-Mangel wird definiert durch:

- Körpergrößen-SDS \leq -3,0 und
- basale IGF-1-Konzentration unterhalb der 2,5. Perzentile für Alter und Geschlecht und
- Wachstumshormonsuffizienz.
- Ausschluss der sekundären Formen des IGF-1-Mangels wie Unterernährung, Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion oder chronische Behandlung mit pharmakologischen Dosen von anti-inflammatorischen Steroiden.

Schwerer primärer IGF-1-Mangel umfasst Patienten mit Mutationen im GH-Rezeptor (GHR), mit Mutationen im Post-GHR-Signalweg und mit IGF-1-Gendefekten; sie haben keinen Wachstumshormonmangel, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie auf eine Behandlung mit exogen gegebenem Wachstumshormon ausreichend ansprechen. Wenn es in einigen Fällen als notwendig angesehen wird, kann der Arzt entscheiden, die Diagnose mit der Durchführung eines IGF-1-Generationstests zu unterstützen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mecasermin muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in

der Diagnose und Therapie von Patienten mit Wachstumsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die empfohlene Anfangsdosis von Mecasermin ist 0,04 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich als subkutane Injektion. Wenn über einen Zeitraum von mindestens einer Woche keine signifikanten Nebenwirkungen eintreten, kann die Dosis schrittweise von 0,04 mg/kg bis zur maximalen Dosis von 0,12 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosen über 0,12 mg/kg zweimal täglich sollen aufgrund des steigenden Risikos für gutartige und bösartige Neoplasien nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Wenn die empfohlene Dosis von dem Patienten nicht vertragen wird, muss eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis in Betracht gezogen werden. Der Behandlungserfolg muss anhand der Wachstumsgeschwindigkeit bewertet werden. Die niedrigste Dosis, die in einem Einzelfall mit einem substanzialen Wachstumsschub in Verbindung gebracht wurde, ist 0,04 mg/kg zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mecasermin ist bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor. Dieses Arzneimittel wird deshalb für Kinder im Alter unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Leberfunktionsstörung

Es gibt nur begrenzte Daten bezüglich der Pharmakokinetik von Mecasermin bei Kindern mit Leberfunktionsstörung innerhalb dieser speziellen Population von Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel. Es wird empfohlen, wie im Abschnitt Dosierung beschrieben, die Dosis für jeden Patienten individuell anzupassen.

Nierenfunktionsstörung

Es gibt nur begrenzte Daten bezüglich der Pharmakokinetik von Mecasermin bei Kindern mit Nierenfunktionsstörung innerhalb dieser speziellen Population von Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel. Es wird empfohlen, wie im Abschnitt Dosierung beschrieben, die Dosis für jeden Patienten individuell anzupassen.

Art der Anwendung

INCRELEX muss kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss subkutan injiziert werden. Sollte bei der empfohlenen Dosis trotz ausreichender Nahrungsaufnahme eine Hypoglykämie auftreten, muss die Dosis reduziert werden. Falls der Patient aus irgendeinem Grund keine Nahrung aufnehmen kann, darf dieses Arzneimittel nicht gegeben werden. Die Dosis Mecasermin darf keinesfalls erhöht werden, um eine oder mehrere versäumte Dosen nachzuholen.

Bei jeder Injektion sollte eine andere Injektionsstelle verwendet werden.

INCRELEX sollte nicht intravenös verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die Lösung sollte sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank klar sein. Falls die Lösung trüb ist oder Partikel aufweist, darf sie nicht injiziert werden.

INCRELEX muss unter Verwendung steriler Einwegspritzen und Einweginjektionsnadeln gegeben werden. Die verwendeten Spritzen sollten klein genug sein, um das Aufziehen der verordneten Dosis mit angemessener Genauigkeit zu ermöglichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

INCRELEX ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen mit aktiver Neoplasie oder Verdacht auf Neoplasie, oder mit jeglichem Befund oder Vorerkrankung, die das Risiko für benigne oder maligne Neoplasien erhöhen.

Falls es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

INCRELEX enthält Benzylalkohol, deshalb darf es bei Früh- oder Neugeborenen nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gutartige und bösartige Neoplasien

Es liegt ein erhöhtes Risiko für gutartige und bösartige Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen vor, die mit INCRELEX behandelt werden, da IGF-1 bei der Entwicklung und Progression von gutartigen und bösartigen Tumoren eine Rolle spielt.

Nach Markteinführung wurden Fälle von gutartigen und bösartigen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen, die mit INCRELEX behandelt wurden, berichtet. Diese Fälle repräsentieren eine Reihe verschiedener maligner Erkrankungen, einschließlich seltener, die üblicherweise nicht im Kindesalter auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die INCRELEX in nicht zugelassenen Indikationen oder höheren Dosen als empfohlen erhalten, haben vermutlich ein höheres Risiko für die Entwicklung von Neoplasien. Der aktuelle Wissensstand der IGF-1-Biologie deutet darauf hin, dass IGF-1 an der Entwicklung von Malignomen in sämtlichen Organen und Gewebearten beteiligt ist. Daher sollen Ärzte ihre Patienten auf alle Symptome einer möglichen malignen Erkrankung überwachen. Wenn sich eine gutartige und bösartige Neoplasie entwickelt, muss die INCRELEX-Behandlung dauerhaft abgesetzt und eine entsprechende fachärztliche Betreuung in Anspruch genommen werden.

Mecasermin ist kein Ersatz für eine Behandlung mit Wachstumshormon.

Mecasermin darf bei Patienten mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Wachstumsförderung angewendet werden.

Aufgrund möglicher insulinähnlicher hypoglykämischer Wirkungen muss Mecasermin

kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss gegeben werden. Bei kleinen Kindern, Kindern mit Hypoglykämie in der Anamnese und Kindern mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme ist besondere Vorsicht geboten. 2–3 Stunden nach Gabe der Dosis sollten die Patienten, insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Mecasermin, keine risikoreichen Tätigkeiten ausüben. Dies gilt, bis eine gut verträgliche Dosis INCRELEX eingestellt ist. Wenn eine Person mit schwerer Hypoglykämie bewusstlos oder anderweitig unfähig ist, Nahrung auf dem normalen Weg aufzunehmen, ist eventuell eine Glucagon-Injektion erforderlich. Bei Personen mit einer Vorgeschichte schwerer Hypoglykämie sollte Glucagon stets verfügbar sein. Bei erstmaliger Verschreibung sollte der Arzt die Eltern über die Anzeichen, Symptome und Behandlungen einer Hypoglykämie, einschließlich Glucagon-Injektionen, aufklären.

Bei Diabetikern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sollte die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln gegebenenfalls reduziert werden.

Vor Beginn der Mecasermin-Behandlung sollte bei allen Patienten ein Echokardiogramm durchgeführt werden. Das Gleiche gilt für Patienten, deren Behandlung beendet wird. Patienten mit abnormalem EKG-Befund oder kardiovaskulären Symptomen sollten regelmäßig durch EKG-Verfahren beobachtet werden.

Über Vergrößerung von lymphatischem Gewebe (z. B. Tonsillen) in Verbindung mit Komplikationen wie Schnarchen, Schlafapnoe und chronischer Mittelohrentzündung wurde bei der Anwendung dieses Arzneimittels berichtet. Patienten sollten regelmäßig, sowie bei Auftreten von klinischen Symptomen, untersucht werden, um potentielle Komplikationen auszuschließen bzw. um die notwendige Behandlung einzuleiten.

Über intrakraniellen Hochdruck mit Papillenödem, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen wurde bei den mit Mecasermin behandelten Patienten, wie auch bei Anwendung von therapeutischem Wachstumshormon, berichtet. Die mit intrakraniell Hochdruck assoziierten Anzeichen und Symptome verschwanden nach Abbruch der Behandlung. Eine funduskopische Untersuchung sollte bei Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Mecasermin und beim Auftreten von klinischen Symptomen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit schnellem Wachstum kann eine Epiphysenlösung des Hüftkopfes (mit der Möglichkeit, zu avaskulärer Nekrose zu führen) und ein Fortschreiten der Skoliose auftreten. Während der Behandlung mit Mecasermin sollte der Patient auf diese Zustände sowie auf andere generell mit der Behandlung mit Wachstumshormon verbundene Symptome und Anzeichen überwacht werden. Jeder Patient, der zu hinken beginnt oder über Hüftbeschwerden oder Schmerzen im Knie klagt, sollte diesbezüglich untersucht werden.

Nach Markteinführung wurden bei mit INCRELEX behandelten Patienten Fälle von Überempfindlichkeit, Urtikaria, Juckreiz und Rötungen berichtet. Diese wurden sowohl systemisch als auch lokal an der Injektionsstelle beobachtet. Es wurden wenige Fälle berichtet, die auf Anaphylaxie hinwiesen und einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Eltern und Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass solche Reaktionen möglich sind und dass beim Auftreten einer systemischen allergischen Reaktion die Behandlung sofort abgebrochen und ein Arzt aufgesucht werden muss.

Bei Patienten, die nach einem Jahr nicht auf die Behandlung ansprechen, sollten andere Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Bei Personen mit allergischen Reaktionen auf die IGF-1-Injektion, bei denen nach der Injektion unerwartet hohe IGF-1-Werte im Blut festgestellt werden oder die ohne bekannte Ursache kein Wachstumsansprechen zeigen, liegt eventuell eine Antikörperreaktion auf injiziertes IGF-1 vor. Dazu kann es durch die Produktion von Anti-IGF-1 IgEs, aufrechterhaltenden Antikörpern (*sustaining antibodies*) beziehungsweise neutralisierenden Antikörpern (*neutralising antibodies*) kommen. In diesen Fällen sollten Antikörpertests in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

INCRELEX enthält 9 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln sollte gegebenenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Ein negativer Schwangerschaftstest sollte für alle Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Mecasermin-Behandlung vorliegen. Es wird empfohlen, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten für die Anwendung von Mecasermin bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Dieses Arzneimittel sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Während der Behandlung mit INCRELEX sollten Frauen nicht stillen, da nur unzureichende Informationen über die Exkretion von Mecasermin in die Muttermilch vorliegen.

Fertilität

Mecasermin wurde in einer Teratologie-Studie bei Ratten untersucht; es zeigte keine Wirkung auf den Fötus bei Dosen von bis zu 16 mg/kg (20-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der Körperoberfläche). In einer Teratologie-Studie bei Kaninchen zeigte Mecasermin keine Wirkung auf den Fötus bei Dosen von 0,5 mg/kg (2-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der Körperoberfläche). Mecasermin hat keine Auswirkung auf die Fertilität bei Ratten, die mit intravenös verabreichten Dosen von 0,25, 1 und 4 mg/Tag (bis zu 4-fache der für Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) behandelt wurden.

Die Wirkung von Mecasermin auf das ungeborene Kind wurde nicht untersucht. Es gibt deshalb keine ausreichenden Informationen, um bestimmen zu können, ob ein signifikantes Risiko für den Fötus besteht. Bei stillenden Müttern wurden keine Studien mit Mecasermin durchgeführt. INCRELEX sollte nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen angewendet werden. Ein negativer Schwangerschaftstest und zuverlässige Verhütungsmethoden sind bei allen prämenopausalen Frauen, die INCRELEX anwenden, erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

INCRELEX könnte die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen im Falle einer hypoglykämischen Episode deutlich beeinträchtigen. Hypoglykämie ist eine sehr häufige Nebenwirkung.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zu den Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien mit insgesamt 413 Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel. Weitere Daten wurden nach Markteinführung gesammelt.

Während der klinischen Studien waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (44 %), Hypoglykämie (28 %), Erbrechen (26 %), Hypertrophie an der Injektionsstelle (17 %) und Otitis media (17 %).

Intrakranieller Hochdruck/erhöhter intrakranieller Druck trat bei 4 (0,96 %) der Pa-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen aus klinischen Studien	Nebenwirkungen nach Markteinführung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Häufig</u> : Thymushypertrophie	
Erkrankungen des Immunsystems		Nicht bekannt: Systemische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie, generalisierte Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe), lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz, Urtikaria)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Sehr häufig</u> : Hypoglykämie <u>Häufig</u> : Hypoglykämischer Anfall, Hyperglykämie	
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> : Depression, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig</u> : Kopfschmerzen <u>Häufig</u> : Krämpfe, Schwindel, Zittern <u>Gelegentlich</u> : Benigner intrakranieller Hochdruck	
Augenerkrankungen	<u>Häufig</u> : Papillenödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Sehr häufig</u> : Otitis media <u>Häufig</u> : Hypakusis, Ohrenschmerzen, Mittelohrerguss	
Herzkrankungen	<u>Häufig</u> : Herzgeräusch, Tachykardie <u>Gelegentlich</u> : Kardiomegalie, Ventrikelhypertrophie, Mitralklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig</u> : Schlafapnoe-Syndrom, Hypertrophie der Adenoide, tonsilläre Hypertrophie, Schnarchen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> : Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch <u>Häufig</u> : Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> : Hauthypertrophie, abnormale Haarstruktur	Nicht bekannt: Alopezie
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	<u>Sehr häufig</u> : Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten <u>Häufig</u> : Skoliose, Myalgie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<u>Häufig</u> : Melanozytärer Naevus	Nicht bekannt: gutartige und bösartige Neoplasien
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Häufig</u> : Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> : Hypertrophie an der Injektionsstelle, Blutergüsse an der Injektionsstelle <u>Häufig</u> : Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle <u>Gelegentlich</u> : Hautausschlag an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Lipohypertrophie	
Untersuchungen	<u>Gelegentlich</u> : Gewichtszunahme	
Chirurgische und medizinische Eingriffe	<u>Häufig</u> : Einsetzen von Ohrhörchen	

tienten der klinischen Studien in 7–9 Jahre alten nicht vorbehandelten Patienten auf.

Während klinischer Studien in anderen Indikationen mit ca. 300 Patienten, wurde bei 8% der Patienten eine lokale und/oder systemische Überempfindlichkeit berichtet. Nach Markteinführung wurde über systemische Überempfindlichkeit, in manchen Fällen mit Hinweis auf Anaphylaxie, berichtet. Lokale allergische Reaktionen wurden auch nach Markteinführung gemeldet.

Einige Patienten könnten Antikörper gegen Mecasermin entwickeln. Die Bildung von Antikörpern führte jedoch zu keinem verminderten Wachstum.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) auftretende Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind, gelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen

nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Andere Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von INCRELEX beobachtet. Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe berichtet werden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen (nicht bekannt).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neoplasien

Nach Markteinführung wurden Fälle von gutartigen und bösartigen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen, die mit INCRELEX behandelt wurden, berichtet. Diese Fälle stellten eine Reihe verschiedener maligner Erkrankungen dar, einschließlich seltener, die üblicherweise nicht im Kindesalter auftreten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.3).

Systemische/lokale Überempfindlichkeit

Klinische Studie

Während klinischer Studien in anderen Indikationen (ca. 300 Patienten) wurde bei 8% der Patienten eine lokale und/oder systemische Überempfindlichkeit berichtet. Alle Fälle waren mild oder mäßig ausgeprägt und keiner war schwerwiegend.

Nach Markteinführung

Systemische Überempfindlichkeit umfasste Symptome wie Anaphylaxie, generalisierte Urtikaria, Angioödem und Dyspnoe. Zu den Symptomen der auf Anaphylaxie hinweisenden Fälle gehörten Nesselausschlag, Angioödem und Dyspnoe. Für einige Patienten war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich. Bei allen Patienten traten die Symptome bei wiederholter Anwendung nicht wieder auf. Es wurde auch über lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Üblicherweise handelte es sich dabei um Juckreiz und Urtikaria.

Hypoglykämie

Von den 115 Patienten (28%), die einmal oder mehrmals eine Hypoglykämie hatten, erlitten 6 Patienten einmal oder mehrmals einen hypoglykämischen Anfall. Eine symptomatische Hypoglykämie konnte generell durch eine Mahlzeit oder einen Imbiss kurz vor oder nach der Anwendung von INCRELEX vermieden werden.

Hypertrophie an der Injektionsstelle

Dies trat bei 71 Patienten (17%) der klinischen Studien auf und konnte generell auf einen unzureichenden Wechsel der Injektionsstelle zurückgeführt werden. Bei korrektem Wechsel der Injektionsstellen wurde dieser Zustand behoben.

Tonsilläre Hypertrophie

Dies wurde bei 38 Patienten (9%) beobachtet, vor allem in den ersten 1 oder 2 Behandlungsjahren; in den Folgejahren war das Wachstum der Tonsillen geringer.

Schnarchen

Dies trat generell im ersten Behandlungsjahr auf und wurde bei 30 Patienten (7%) berichtet.

Intrakranieller Hochdruck/erhöhter intrakranieller Druck

Dies trat bei 4 Patienten (0,96%) auf. Bei 2 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen und nicht wieder begonnen. Bei 2 Patienten trat das Ereignis nicht wieder auf, nachdem die INCRELEX-Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder begonnen wurde. Alle 4 Patienten erholten sich von diesem Ereignis ohne Spätkomplikationen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung kann Hypoglykämie zur Folge haben.

Die Behandlung bei akuter Überdosierung von Mecasermin sollte auf die Behebung jeglicher hypoglykämischer Wirkungen ausgerichtet sein. Glucose oder Nahrung sollte oral aufgenommen werden. Wenn die Überdosierung zur Bewusstlosigkeit führt, muss eventuell Glucose intravenös oder Glucagon parenteral gegeben werden, um die hypoglykämischen Wirkungen umzukehren.

Eine fortdauernde Überdosierung kann zu Anzeichen und Symptomen von Akromegalie oder Gigantismus führen. Überdosie-

rung kann zu supraphysiologischen IGF-1-Werten führen und das Risiko für gutartige und bösartige Neoplasien erhöhen.

Im Fall von akuter oder chronischer Überdosierung muss INCRELEX sofort abgesetzt werden. Wenn die INCRELEX-Behandlung wieder aufgenommen wird, darf die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatotropin und Somatotropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC03

Mecasermin ist ein humaner Insulin-like Growth Factor-1 (rh-IGF-1), der durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. IGF-1 besteht aus einer Kette von 70 Aminosäuren mit drei intramolekularen Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 7.649 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Produkts ist identisch mit der des endogenen humanen IGF-1. Die Synthese des rh-IGF-1-Proteins erfolgt in Bakterien (*E. coli*), die durch Einfügen des menschlichen IGF-1-Gens modifiziert wurden.

Wirkmechanismus

Der Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) ist der hormonelle Hauptmediator für Körperwachstum. Unter normalen Bedingungen bindet das Wachstumshormon an seinen Rezeptor in der Leber und in anderen Weichteilen und stimuliert die Synthese/Sekretion von IGF-1. Im Zielgewebe wird der Typ 1 IGF-1-Rezeptor, welcher zum Insulinrezeptor homolog ist, durch IGF-1 aktiviert und die intrazelluläre Signalkette ausgelöst, wodurch mehrere Prozesse stimuliert werden, die zum Körperwachstum führen. Die metabolischen Wirkungen von IGF-1 führen zum Teil zur Stimulierung der Aufnahme von Glucose, Fettsäuren und Aminosäuren, so dass durch den Stoffwechsel Gewebewachstum gefördert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Folgende Wirkungen wurden für endogenes menschliches IGF-1 nachgewiesen:

Gewebewachstum

Skelettwachstum findet an den Epiphysenfugen am Ende eines wachsenden Knochens statt. Wachstum und Stoffwechsel der Epiphysenfuzenzellen werden direkt durch das Wachstumshormon und IGF-1 stimuliert.

Organwachstum: Die Behandlung von an IGF-1-Mangel leidenden Ratten mit rh-IGF-1 führt zum Körper- und Organwachstum.

Zellwachstum: IGF-1-Rezeptoren sind auf den meisten Zell- und Gewebe-Typen vorhanden. IGF-1 weist eine mitogene Aktivität auf, die zu einer vermehrten Zellzahl im Körper führt.

Kohlenhydratstoffwechsel

IGF-1 unterdrückt die hepatische Glucoseproduktion, stimuliert die periphere Glucosensutzung und kann den Glucosespiegel im Blut senken und Hypoglykämie verursachen. IGF-1 hat eine hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion.

Knochen-/Mineralstoffwechsel

Zirkulierendes IGF-1 spielt eine wichtige Rolle beim Aufbau und Erhalt der Knochenmasse. IGF-1 erhöht die Knochendichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

INCRELEX wurde in 5 klinischen Studien untersucht (4 offene und 1 doppelblinde Studie mit Placebo-Kontrollgruppe). Dabei wurden 92 pädiatrischen Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel Mecasermin-Dosen von 60 bis 120 µg/kg zweimal täglich subkutan gegeben. Die Kriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studie waren extrem kleiner Körperwuchs, langsames Wachstum, niedrige IGF-1-Serumkonzentration und normale Wachstumshormonsekretion. 83 von 92 pädiatrischen Patienten waren zum Studienbeginn (Baseline) nicht mit INCRELEX vorbehandelt und 81 beendeten eine mindestens 1-jährige Behandlung mit INCRELEX.

Baseline-Charakteristika für die 81 Patienten, die in der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse der Kombination aller Studien untersucht wurden, waren (Mittelwert ± SD): Chronologisches Alter (Jahre): 6,8 ± 3,8; Altersspanne (Jahre): 1,7 bis 17,5; Größe (cm): 84,1 ± 15,8; Körpergrößen-SDS: -6,9 ± 1,8; Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): 2,6 ± 1,7; Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1-SDS: -4,2 ± 2,0 und Knochenalter (Jahre): 3,8 ± 2,8. Aus dieser Gruppe hatten 72 (89%) einen Laron-Syndrom-ähnlichen Phänotyp, 7 (9%) eine Deletion des Wachstumshormon-Gens, 1 (1%) neutralisierende Antikörper gegen das Wachstumshormon und 1 (1%) hatte einen isolierten genetischen Wachstumshormon-Mangel. 46 Patienten (57%) waren männlich; 66 (81%) waren Kaukasier. 74 Patienten (91%) waren zum Behandlungsbeginn im präpubertären Alter.

Die jährlichen Ergebnisse bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS und Körpergrößen-SDS sind bis zum Jahr 8 in Tabelle 2 auf Seite 5 aufgeführt. Bei 75 Patienten waren die Daten zur Wachstumsgeschwindigkeit vor Behandlungsbeginn verfügbar. Die Wachstumsgeschwindigkeiten eines gegebenen Behandlungsjahres wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests mit den vor der Behandlung erfassten Wachstumsgeschwindigkeiten der gleichen Patienten, die das Behandlungsjahr abgeschlossen hatten, verglichen. Die Wachstumsgeschwindigkeit blieb von Jahr 2 bis Jahr 8 statistisch höher als die der Baseline. Für die 21 nicht vorbehandelten Patienten mit fast Erwachsenengröße war der Mittelwert (± SD) des Unterschieds zwischen der beobachteten und der von Laron-Patienten erwarteten Größenzunahme etwa 13 cm (± 8 cm) nach durchschnittlich 11 Behandlungsjahren.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Tabelle 2: Jährliche Wachstumsergebnisse nach Anzahl der INCRELEX-Behandlungsjahre

	Vor Bhdlg.	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5	Jahr 6	Jahr 7	Jahr 8
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert		+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-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert [1]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0042	0,0486
Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert		+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)
p-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert [1]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0003
Körpergrößen-SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert		+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-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert [1]		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	< 0,0001

Vor Bhdlg. = Vor der Behandlung; SD = Standardabweichung; SDS = Standard-Deviation-Score [1] p-Werte für den Vergleich mit "Vor Bhdlg.-Werten" wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests berechnet.

Bei Patienten mit verfügbaren Daten zum Knochenalter, die mindestens 6 Jahre nach Beginn der Behandlung umfassten, war die durchschnittliche Zunahme der Knochenalterung vergleichbar mit der durchschnittlichen Zunahme des chronologischen Alters. Für diese Patienten scheint es, bezogen auf das chronologische Alter, kein signifikantes Fortschreiten der Knochenalterung zu geben.

Die Wirksamkeit ist dosisabhängig. Die Dosis von 120 µg/kg zweimal täglich subkutan war mit der größten Wachstumsantwort assoziiert.

Von allen Probanden (n = 92), die bezüglich Sicherheit überprüft wurden, berichteten 83 % über mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studien. Es gab während der Studien keine Todesfälle. Kein Patient hat die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Hypoglykämie war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung und das Verhältnis von Mahlzeiten und Dosierung muss angemessen beachtet werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute subkutane Bioverfügbarkeit von Mecasermin bei Patienten mit schwe-

rem primärem IGF-1-Mangel wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Mecasermin nach subkutaner Gabe bei gesunden Personen liegt bei ungefähr 100 %.

Verteilung

Im Blut wird IGF-1 an 6 IGF-bindende Proteine (IGFBP) gebunden, dabei werden ca. 80 % in einem Komplex mit IGFBP-3 und einer säurelabilen Untereinheit gebunden. IGFBP-3 liegt bei Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel reduziert vor, was eine erhöhte Clearance von IGF-1 bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen zur Folge hat. Nach subkutaner Gabe von INCRELEX mit einer Mecasermin-Dosis von 0,045 mg/kg bei 12 Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel wurde das gesamte IGF-1-Verteilungsvolumen (Mittelwert ± SD) auf 0,257 ± 0,073 l/kg geschätzt, wobei sich dieses schätzungsweise mit höheren Mecasermin-Dosen erhöhen wird. Über die Konzentration von ungebundenem IGF-1 nach der Anwendung von INCRELEX liegen nur begrenzt Informationen vor.

Biotransformation

Die Metabolisierung von IGF-1 wurde sowohl in der Leber als auch in den Nieren nachgewiesen.

Elimination

Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit t_{1/2} des gesamten IGF-1 wird nach einer subkutanen Gabe von 0,12 mg/kg bei 3 pädiatrischen Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel auf 5,8 Stunden geschätzt. Die IGF-1-Gesamtclearance ist invers proportional zu den IGFBP-3-Konzentrationen, und die systemische IGF-1-Gesamtclearance wird auf 0,04 l/h/kg bei 3 mg/l IGFBP-3 in 12 Patienten geschätzt.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von INCRELEX bei Patienten im Alter über 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Kinder

Die Pharmakokinetik von INCRELEX bei Patienten im Alter unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Geschlecht

Bei Jugendlichen mit primärem IGF-1-Mangel und bei gesunden Erwachsenen wurden keine ersichtlichen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt.

Ethnische Herkunft

Es liegen keine Informationen vor.

Nierenbeeinträchtigung

Es wurden keine Untersuchungen bei Kindern mit Nierenbeeinträchtigung durchgeführt.

Leberbeeinträchtigung

Es wurden keine Untersuchungen zur Bestimmung der Auswirkung einer Leberbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik von Mecasermin durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien, sondern in Tiermodellen unter Anwendung von Konzentrationen, die mit den klinischen Expositionskonzentrationen ver-

gleichbar sind, beobachtet wurden und die für die klinische Anwendung eventuell relevant sind, waren:

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser Gabe, jedoch nicht nach subkutaner Anwendung (die normale klinische Art) untersucht. Diese Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität und Schwangerschaft schließen, aber aufgrund des unterschiedlichen Anwendungsweges ist die Relevanz dieser Ergebnisse unklar. Die Übertragung von Mecasermin durch die Plazenta wurde nicht untersucht.

Karzinogenes Potential

Mecasermin wurde Sprague-Dawley-Ratten mit einer Dosis von 0, 0,25, 1, 4 und 10 mg/kg/Tag bis zu 2 Jahre lang subkutan gegeben. Eine erhöhte Inzidenz von medullärer Nebennierenhyperplasie und Phäochromozytom wurde bei männlichen Ratten bei Dosen von 1 mg/kg/Tag und höher (gleich oder mehr als das 1-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) und bei weiblichen Ratten auf allen Dosisesebenen (gleich oder mehr als das 0,3-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) beobachtet.

Eine erhöhte Inzidenz von Keratoakantomen der Haut wurde bei männlichen Ratten bei Dosen von 4 und 10 mg/kg/Tag beobachtet (gleich oder mehr als das 4-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC). Eine erhöhte Inzidenz von Brustdrüsenkarzinom wurde bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen von 10 mg/kg/Tag beobachtet (gleich dem 7-fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC). Eine hohe Mortalität, sekundär zur IGF-1-induzierten Hypoglykämie, wurde in den Studien zur Karzinogenese beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Essigsäure 99 %
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch maximal 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Durchstechflasche (Glastyp I), die mit einem Stopfen (Chlor-butyl/Isoprenpolymer) und einer Kappe (farbiger Kunststoff) verschlossen ist.

Jede Durchstechflasche enthält 4 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

INCRELEX wird als Lösung zur mehrfachen Anwendung geliefert.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/07/402/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 03. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Deutschland:

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PACKUNGSGRÖSSEN

1 Durchstechflasche N1 mit 4 ml zur mehrfachen Anwendung.

KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstrasse 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Österreich:

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN

1 Durchstechflasche mit 4 ml zur mehrfachen Anwendung.

KONTAKTADRESSE FÜR ÖSTERREICH

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstrasse 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289
Vertrieb:
Pharma Logistik Austria GmbH
Feldgasse 19
A-4600 Wels

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt