



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Mecasermin verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Increlex®

▼ **Increlex® (Mecasermin)**

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 Seite 6.

Indikation

Dieser Leitfaden wurde beauftragt, um das Risiko des Auftretens von folgenden Nebenwirkungen zu reduzieren:

- Hypoglykämie
- Kardiomegalie
- Lipohypertrophie
- intrakraniellern Hochdruck
- Tonsillenhypertrophie und assoziierte Nebenwirkungen
- Gutartigen und bösartigen Neoplasien
- schweren allergischen Reaktionen und Immunogenität
- Epiphysenlösung des Hüftkopfes
- Skoliose

- Mecasermin ist ein rekombinanter humaner Insulin-like Growth Factor-1 (rhIGF-I), der eine molekulare Struktur hat, die dem endogenen humanen IGF-I entspricht.
- Mecasermin wird angewendet für die Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren mit bestätigtem schwerem primärem IGF-I-Mangel.
- Die Diagnose schwerer primärer IGF-I-Mangel umfasst Patienten mit niedrigem IGF-I-Spiegel, der auf mangelnder Sensitivität gegenüber dem Wachstumshormon (GH) basiert und mit Mutationen im GH-Rezeptor, im Post-GHR-Signalweg oder IGF-I-Gendefekten assoziiert ist. Patienten mit schwerem primärem IGF-I-Mangel haben keinen Wachstumshormonmangel und es ist daher nicht zu erwarten, dass sie auf eine Behandlung mit exogenem Wachstumshormon ausreichend ansprechen.

Bitte dokumentieren Sie die Diagnose eines schweren primären IGF-1-Mangels, um eine Anwendung ausschließlich innerhalb der zugelassenen Indikation sicherzustellen.

Schwerer primärer IGF-I-Mangel wird in Europa definiert durch:

- **Werte für die Körpergrößen-Standardabweichung von $\leq -3,0$ und**
- **basale IGF-I-Konzentrationen unterhalb der 2,5. Perzentile für Alter und Geschlecht und**
- **Wachstumshormonsuffizienz**
- **Ausschluss von sekundären Formen des IGF-I-Mangels wie Mangelernährung, Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, Hypothyreose oder chronische Behandlung mit pharmakologischen Dosen von anti-inflammatorischen Steroiden**

Gutartige und bösartige Neoplasien¹

Mecasermin 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. Bitte dokumentieren Sie deshalb Ihre Beurteilung der Anamnese und der Risikofaktoren für maligne Erkrankungen, um eine Kontraindikation auszuschließen.

Nach Markteinführung wurden Fälle von gutartigen und bösartigen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen, die mit Mecasermin behandelt wurden, berichtet. Diese Fälle umfassen eine Reihe verschiedener maligner Erkrankungen, einschließlich seltener, die üblicherweise nicht im Kindesalter auftreten. Patienten, die Mecasermin 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 Behandlung mit Mecasermin dauerhaft abgesetzt und eine entsprechende fachärztliche Betreuung in Anspruch genommen werden.

Darüber hinaus sollten Eltern über Anzeichen und Symptome von Neoplasien aufgeklärt werden. Dies würde die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass eine Entwicklung von Neoplasien erkannt und eine angemessene medizinische Versorgung so früh wie möglich angestrebt wird.

Hypoglykämie

Mecasermin sollte kurz vor oder gleich nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss injiziert werden, weil es insulinähnliche hypoglykämische Wirkungen haben kann. Besondere Vorsicht ist geboten bei kleinen Kindern, Kindern mit Hypoglykämie in der Anamnese und Kindern mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme. Die Patienten sollten alle risikoreichen Tätigkeiten (z. B. anstrengende körperliche Betätigung) 2-3 Stunden nach Gabe von Mecasermin vermeiden, insbesondere zu Beginn der Behandlung, bis eine gut verträgliche Dosis eingestellt ist.¹

Falls eine Person mit schwerer Hypoglykämie bewusstlos oder anderweitig unfähig ist, Nahrung auf dem normalen Weg einzunehmen, ist eventuell eine Glukagon-Injektion erforderlich.

Bei Personen mit schwerer Hypoglykämie in der Vorgeschichte sollte Glukagon stets verfügbar sein. Bei erstmaliger Verschreibung sollte der Arzt die Eltern/Pflegepersonen über die Anzeichen, Symptome und Behandlung einer Hypoglykämie, einschließlich wann und wie eine Glukagon-Injektion durchgeführt wird, aufklären.

Bei Diabetikern, die mit Mecasermin behandelt werden, muss die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Substanzen gegebenenfalls reduziert werden

Kardiomegalie

Eine Echokardiographie wird bei allen Patienten vor einer Behandlung mit Mecasermin empfohlen. Bei Patienten, die die Behandlung abbrechen, sollte ebenfalls eine Echokardiographie durchgeführt werden. Patienten mit anormalen Echokardiogramm-Befunden oder kardiovaskulären Symptomen sollten regelmäßig durch Echokardiographien überwacht werden.

Lipohypertrophie

Die Injektionsstelle muss bei jeder Injektion strikt gewechselt werden, um Lipohypertrophie an der Injektionsstelle zu verhindern.

Tonsillenhypertrophie und assoziierte Nebenwirkungen

Es kann sich möglicherweise eine Hypertrophie des lymphatischen Gewebes (z. B. Tonsillen) entwickeln, deshalb sollten die Ohren, Nase und der Rachen der Patienten regelmäßig untersucht werden, um potenzielle Komplikationen auszuschließen oder um beim Auftreten von klinischen Symptomen (z. B. Schnarchen, chronische Mittelohrentzündung) die notwendige Behandlung einzuleiten.¹

Intrakranieller Hochdruck

Es kann sich möglicherweise ein intrakranieller Hochdruck (IH) entwickeln, deshalb sollte eine funduskopische Untersuchung vor Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie beim Auftreten klinischer Symptome (z. B. Sehstörungen, schwere andauernde Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen) durchgeführt werden.¹

Epiphysenlösung des Hüftkopfes und Skoliose

Bei Patienten mit schnellem Wachstum können eine Epiphysenlösung des Hüftkopfes (mit der Möglichkeit, zu avaskulärer Nekrose zu führen) und ein Fortschreiten der Skoliose auftreten. Dies sollte während der Mecasermin-Behandlung überwacht werden, sofern klinische Symptome wie Hinken, Schmerzen in der Hüfte oder im Knie auftreten.¹

Schwere allergische Reaktionen und Immunogenität

Über Fälle von Überempfindlichkeit, Urtikaria, Pruritus und Erythem wurde bei mit Mecasermin behandelten Patienten berichtet, sowohl systemisch als auch lokal zur Injektionsstelle. Es wurde von wenigen Fällen berichtet, die auf Anaphylaxie hinwiesen und einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Während lokale Reaktionen nicht voraussagend für systemische allergische Reaktionen sind und keinen Abbruch der Behandlung erfordern, muss die Behandlung mit Mecasermin abgebrochen werden, sobald systemische allergische Reaktionen auftreten. Patienten und Eltern/Pflegepersonen müssen darüber aufgeklärt werden, dass solche Reaktionen auftreten können und dass beim Auftreten systemischer allergischer Reaktionen die Behandlung abzubrechen und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist.¹

Anhang 1

(Hinweis für den Arzt)

Wie bei allen proteinhaltigen Arzneimitteln können einige Patienten Antikörper gegen Mecasermin entwickeln. In klinischen Studien wurde beobachtet, dass die Bildung von Antikörpern nicht zu einem verminderten Wachstum führte.

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

Increlex® enthält 9 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Aufgrund mangelnder Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe wird Mecasermin nicht für die Anwendung bei Kindern im Alter unter 2 Jahren empfohlen.

Vermeidung von Überdosierung

Eine fortdauernde Überdosierung kann zu Anzeichen und Symptomen von Akromegalie oder Gigantismus führen. Überdosierung kann zu supraphysiologischen IGF-1-Werten führen und das Risiko für gutartige und bösartige Neoplasmen erhöhen. Im Fall von akuter oder chronischer Überdosierung muss Mecasermin sofort abgesetzt werden. Wenn die Mecasermin-Behandlung wieder aufgenommen wird, darf die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden.

Meldung von 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Literatur

1. Increlex® Fachinformation

Stand der Information: V7, Januar 2022

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000704/WC500032225.pdf

Ipsen Pharma GmbH Tel. +49 89 262036100
Einsteinstraße 174 Fax +49 89 54999763
D-81677 München www.ipsen-pharma.de

Vorgehensweise für Increlex® Antikörpertests

1. Vorgehensweise für den Arzt bei der Beantragung von Antikörpertests:

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

In diesen Fällen sollten Antikörpertests in Betracht gezogen werden. Falls erforderlich, befolgen Sie bitte die unten beschriebene Vorgehensweise, wie Antikörpertests durchgeführt werden können.

- Ärzte sollten Ihre Anfragen, mit einer Erläuterung der medizinischen Gründe für einen Antikörpertest, direkt an increlex.antibodies@ipsen.com richten.
- Der zuständige Ipsen-Mitarbeiter wird das Labor, in dem der Test validiert wurde, über den Versand informieren und eine Vereinbarung treffen bezüglich:
 - der Anzahl der zu untersuchenden Proben,
 - der ungefähren Zeitschiene für diese Untersuchungen,
 - der Art der Matrix (entweder Serum oder Plasma) und dem Volumen der Probe,
 - dem Verfahren der Probenentnahme, Identifizierung und Lagerung,
 - dem Versand der Proben (Kurierdienst, Temperatur, Adresse),
 - der mit den Tests und dem Service verbundenen Kosten.Ipsen wird in keinem Fall an der Probenentnahme beteiligt sein und nicht die Kosten von Analyse oder Versand übernehmen.
- Der zuständige Ipsen-Mitarbeiter wird alle benötigten Informationen an den Arzt weiterleiten.
- Der Arzt wird dem Patienten erläutern, wo die Blutproben für den Antikörpertest entnommen werden können (Krankenhaus oder externes biologisches Labor) sowie im Rahmen seiner Verordnung dem Krankenhaus bzw. externen biologischen Labor detaillierte Informationen zum Test zur Verfügung stellen (siehe Anhang 2). Er wird weiterhin den Patienten informieren, dass Ipsen nicht für die entstehenden Kosten aufkommen kann.
- Das Krankenhaus oder externe biologische Labor wird dann die Proben, unter Einhaltung der vom Untersuchungslabor vorgegebenen Transportbedingungen, an das zuständige Untersuchungslabor schicken.

2. Ablauf für bindende Antikörper (*binding antibodies*), neutralisierende Antikörper (*neutralising antibodies*) und IgE-Bewertung

2.1 Bindende/aufrechterhaltende (*binding/sustaining*) Antikörper (im Fall von hohen zirkulierenden IGF-I-Spiegeln nach der Injektion)

Das für die Untersuchung der bindenden/aufrechterhaltenden Antikörper zuständige Labor ist KYMOS PHARMA SERVICES in Spanien. Die Kontaktdaten sind in Anhang 2 beschrieben.

Wie von EMA¹ und FDA² empfohlen kommt ein mehrstufiger Ansatz zum Einsatz (siehe Abbildung 1). Zusammengefasst werden die gesammelten Blutproben zuerst in einem ECLA (Electro Chemiluminescent Assay)-Screening zur Detektion von bindenden Antikörpern gegen IGF-I untersucht. Proben, die in diesem Screening Assay als positiv detektiert wurden, werden zur Bestätigung einem zweiten ECLA unterzogen. Proben, die danach sowohl im Screening Assay als auch in dem bestätigenden ECLA positiv detektiert wurden, werden als positiv auf bindende/aufrechterhaltende Antikörper angesehen und es wird der Antikörper-Titer bestimmt, um das Ausmaß der Immunantwort zu bestimmen. Nur positive Proben für bindende Antikörper können weiter auf neutralisierende Antikörper untersucht werden.

2.2 Neutralisierende (*neutralizing*) Antikörper (im Fall von geringer/fehlender Wirksamkeit)

Das für die Untersuchung der neutralisierenden Antikörper zuständige Labor ist SGS France, Life Services in Frankreich. Die Kontaktdaten sind in Anhang 2 beschrieben.

Da alle neutralisierenden Antikörper zu den bindenden Antikörpern gehören, wird bei der Bestimmung neutralisierender Antikörper zuerst ein Vor-Screening auf bindende Antikörper gegen IGF-I durchgeführt, wie dieses auch oben unter 2.1 beschrieben ist. Proben, die sowohl im Screening Assay als auch in dem bestätigenden ECLA positiv detektiert wurden, werden als positiv auf bindende/aufrechterhaltende Antikörper angesehen und können dann durch einen zell-basierten Assay (*cell-based assay*, CBA) auf neutralisierende Antikörper untersucht werden.

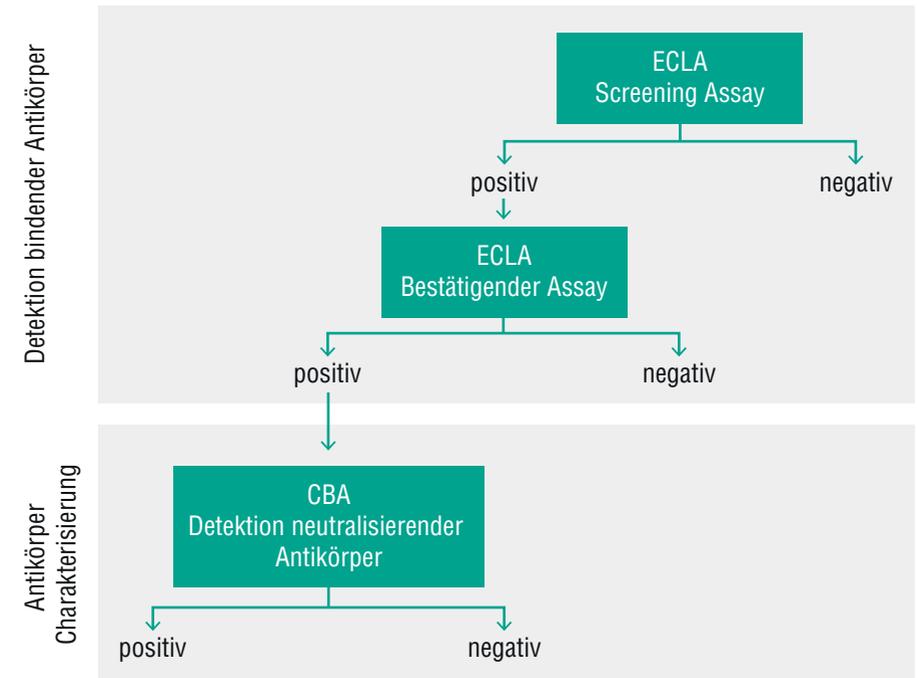


Abbildung 1: Schematische Darstellung des mehrstufigen Ansatzes für Antikörpertests

2.3 Anti-IGF-I IgE (im Fall von Überempfindlichkeit)

Das für die Untersuchung auf Anti-IGF-I IgE zuständige Labor ist Bioagilytix in Deutschland. Die Kontaktdaten sind in Anhang 2 beschrieben.

Im Fall von Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Increlex® werden die Proben mit einem ImmunoCAP-Assay direkt auf das Vorhandensein von Anti-IGF-I IgEs getestet.

Literatur

1. The European Medicines Agency (EMA) (2007). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 (2007).
2. Food and Drug Administration (FDA) (2016). Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Draft Guidance (April 2016).

Anhang 2

(Hinweis für das Krankenhaus oder das externe biologische Labor)

Informationen, die dem Krankenhaus bzw. externen biologischen Labor mit der Verordnung von Increlex® Antikörpertests zur Verfügung gestellt werden müssen

1. Labor-Kontaktdaten

1.1 Bindende / aufrechterhaltende (*binding/sustaining*) Antikörper (*hohe zirkulierende IGF-I-Spiegel*)

Kymos Pharma Services S.L.

Adresse: Parc Tecnològic del Vallès.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès.
Barcelona, SPANIEN
Tel.: +34 935 481 848
Homepage: www.kymos.com

1.2 Neutralisierende (*neutralizing*) Antikörper (*geringe/fehlende Wirksamkeit*)

SGS France, Life Services

Adresse: 90 Avenue des Hauts de la Chaume BP. 28
86281 Saint-Benoît Cedex, Frankreich
Tel.: +33 5 49 57 04 04
Homepage: www.sgs.com/en/life-sciences

1.3 Anti-IGF-I IgE (*Überempfindlichkeitsreaktion*)

BIOAGILYTIX Europe GmbH

Adresse: Lademannbogen 10
22339 Hamburg, Deutschland
Tel.: +49 405 267 790
Homepage: www.bioagilytix.com

2. Entnahme biologischer Proben und Identifizierung (muss von increlex.antibodies@ipsen.com bestätigt werden)

Eine Probe von 2 mL Vollblut sollte 1-2 Stunden vor der nächsten Injektion von Increlex® entnommen werden, wenn der Patient weiterhin in Behandlung ist. Blutproben werden in Röhrchen mit Serum-Gerinnungsaktivator gesammelt. Jede Probe wird 30 Minuten bei Raumtemperatur (maximal 60 Minuten) stehen gelassen und dann für 10 Minuten bei 1.800 G und +4°C zentrifugiert. Das Serum wird entfernt und in Kryoröhrchen überführt (z. B. Nunc™ Vial): 2 Aliquots – etwa 500 µL Serum pro Aliquot werden sofort bei -22 ± 4°C gelagert.

Diese Proben müssen korrekt mit den Initialen (erste 3 Buchstaben des Nachnamens), dem Geburtsdatum und dem Geschlecht des Patienten, Datum und Uhrzeit der Probenentnahme, Name des Arztes und des Krankenhauses/Labors sowie dem Land beschriftet werden.

3. Transportbedingung (muss von increlex.antibodies@ipsen.com bestätigt werden)

Die Serum-Proben werden in Trockeneis durch einen globalen Kurierdienst (Empfehlung, z. B. „World Courier“ zu verwenden) an das Untersuchungslabor gesendet. Der globale Kurierdienst kann über die spezifischen Anforderungen für einen korrekten Versand aus jedem Land / jeder Region informieren.

Ipsen Pharma GmbH Tel. + 49 89 262036100
Einsteinstraße 174 Fax + 49 89 54999763
D-81677 München www.ipsen-pharma.de

Stand der Information: V7, Januar 2022



DE_01/2022