

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INCRELEX 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg mekaserminy*.

Każda fiolka po 4 ml zawiera 40 mg mekaserminy*.

*Mekasermina jest rekombinowanym uzyskanym z DNA ludzkim insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (IGF-1) produkowanym przez *Escherichia coli*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml zawiera 9 mg alkoholu benzyloвого.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Bezbarwny, przejrzysty roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie zaburzeń wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z potwierdzonym ciężkim pierwotnym niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (pierwotny IGFD- ang. primary insulin-like growth factor-1 deficiency).

Ciężki pierwotny IGFD definiujemy jako:

- wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu $\leq -3,0$ oraz
- podstawowe stężenie IGF-1 poniżej 2,5 percentyla dla płci i wieku oraz
- GH w granicach prawidłowych
- niewystępowanie wtórnych postaci niedoboru IGF-1 takich jak niedożywienie, niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy lub przewlekłe leczenie farmakologicznymi dawkami steroidów przeciwzapalnych.

Do grupy z ciężkim pierwotnym IGFD zaliczamy pacjentów z mutacjami genu receptora GH, poreceptorowej drogi sygnałowej i uszkodzeniem genu IGF-1; nie występuje u nich niedobór GH i dlatego nie można oczekiwać u nich adekwatnej odpowiedzi na leczenie egzogennym GH. W niektórych przypadkach w razie potrzeby lekarz może podjąć decyzję o uzupełnieniu diagnostyki o test wytwarzania IGF-1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mekaserminą powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu chorych z zaburzeniami wzrostu.

Dawkowanie

Dla każdego pacjenta dawka powinna być dobrana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa mekaserminy wynosi 0,04 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę w iniekcji podskórnej. Jeśli nie występują poważne działania niepożądane, po co najmniej tygodniu dawka może być stopniowo zwiększana po 0,04 mg/kg do dawki maksymalnej 0,12 mg/kg podawanej dwa razy na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 0,12 mg/kg dwa razy na dobę, ponieważ może to zwiększać ryzyko powstawania zmian nowotworowych patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.8).

Jeżeli zalecana dawka nie jest tolerowana przez pacjenta, należy rozważyć leczenie mniejszą dawką. Powodzenie terapeutyczne powinno być oceniane na podstawie szybkości wzrostu. Najmniejsza dawka związana z istotnym przyspieszeniem wzrastania dla jednego pacjenta wynosi 0,04 mg/kg dwa razy na dobę (BID).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności mekaserminy u dzieci w wieku do 2 lat (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych.

W związku z tym ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku do 2 lat.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane na temat farmakokinetyki mekaserminy u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby, specyficznej populacji wśród chorych z ciężkim pierwotnym IGFD. Zaleca się indywidualne dobranie dawki, u każdego pacjenta, zgodnie z informacjami podanymi w punkcie dawkowanie.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane na temat farmakokinetyki mekaserminy u dzieci z zaburzeniami czynności nerek, specyficznej populacji wśród chorych z ciężkim pierwotnym IGFD. Zaleca się indywidualne dobranie dawki, u każdego pacjenta, zgodnie z informacjami w punkcie dotyczącym dawkowania.

Sposób podawania

INCRELEX należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym krótko przed lub po posiłku lub przekąsce. Jeżeli podczas stosowania dawki zalecanej, pomimo prawidłowego przyjmowania posiłków, wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę leku. Podawanie tego produktu leczniczego należy wstrzymać, jeżeli pacjent z jakiegokolwiek powodu nie może przyjmować pokarmów. Dawka mekaserminy nie może nigdy być zwiększana w celu uzupełnienia jednej lub więcej ominiętych dawek.

Przy każdej kolejnej iniekcji należy zmieniać miejsce podania.

Produktu INCRELEX nie należy podawać dożylnie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Bezpośrednio po wyjęciu z lodówki roztwór musi być przejrzysty. Jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera cząsteczki stałe nie wolno go wstrzykiwać.

INCRELEX należy podawać z użyciem sterylnych jednorazowych strzykawek oraz igieł do iniekcji. Należy używać strzykawek o wystarczająco małej pojemności tak, aby z dostateczną dokładnością nabrać z fiolki zleconą dawkę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu INCRELEX jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z aktywnym procesem nowotworowym lub jego podejrzeniem bądź jakimkolwiek schorzeniem obecnym lub w wywiadzie, które zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego lub złośliwego. W przypadku pojawienia się oznak choroby nowotworowej leczenie należy przerwać.

W związku z tym, iż INCRELEX zawiera alkohol benzylowy, nie wolno podawać go wcześniakom ani noworodkom.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory łagodne i złośliwe

U dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym INCRELEX istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego i złośliwego, ponieważ IGF-1 odgrywa rolę w inicjacji i progresji guzów łagodnych i złośliwych.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące występowania zarówno nowotworów łagodnych, jak i złośliwych u dzieci i młodzieży leczonej produktem INCRELEX. Przypadki te dotyczyły różnych chorób nowotworowych, w tym nowotworów rzadkich, które zazwyczaj nie występują u dzieci (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu może być wyższe u pacjentów, którzy otrzymują produkt INCRELEX spoza wskazań objętych pozwoleniem lub w dawkach większych niż zalecane. Obecna wiedza na temat działania biologicznego IGF-1 sugeruje, że czynnik ten odgrywa rolę w patogenezie nowotworów występujących we wszystkich narządach i tkankach. W związku z tym, lekarze powinni zachować czujność w celu wykrycia wszelkich objawów mogących wskazywać na wystąpienie nowotworu.

W przypadku wystąpienia nowotworu łagodnego lub złośliwego pacjent powinien definitywnie przerwać leczenie produktem INCRELEX i zgłosić się pod opiekę specjalistycznego ośrodka leczniczego.

Mekasermina nie jest substytutem leczenia GH.

Mekasermina nie powinna być stosowana do stymulacji wzrostu u pacjentów z zarośniętymi nasadami kości.

Mekasermina powinna być podawana krótko przed lub po posiłku lub przekąsce, ponieważ może wywierać insulinopodobne działanie hipoglikemizujące. Szczególnej uwagi wymagają małe dzieci, dzieci z hipoglikemią w wywiadzie i dzieci nieregularnie przyjmujące posiłki. Na początku leczenia mekaserminą, szczególnie do czasu ustalenia dobrze tolerowanej dawki leku INCRELEX, w ciągu 2-3 godzin po podaniu dawki pacjenci powinni unikać wszelkich czynności wysokiego ryzyka. Jeśli pacjent z poważną hipoglikemią jest nieprzytomny lub z innego powodu nie może we właściwy sposób przyjmować posiłków, może być konieczne podawanie glukagonu w iniekcji. Pacjenci, u których kiedyś już wystąpiła hipoglikemia, powinni mieć dostęp do glukagonu. Podczas pierwszego zlecenia leku lekarz powinien pouczyć pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych i leczeniu hipoglikemii, z uwzględnieniem iniekcji glukagonu.

U chorych z cukrzycą przyjmujących ten produkt leczniczy może być konieczne zmniejszenie dawek insuliny i(lub) innych hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia mekaserminą wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego u wszystkich pacjentów. Pacjenci kończący leczenie również powinni mieć wykonany echokardiogram.

U pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zapisie echokardiograficznym lub objawy sercowo-naczyniowe powinno się regularnie wykonywać echokardiogram.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego opisywano wystąpienie przerostu tkanki limfatycznej (np. migdałków) związanego z powikłaniami, takimi jak chrapanie, bezdech senny oraz przewlekły wysięk do ucha środkowego. Pacjenci powinni być poddawani badaniom regularnie, a także w przypadku pojawienia się objawów klinicznych, ażeby uniknąć możliwych powikłań lub wdrożyć właściwe leczenie.

U chorych leczonych mekaserminą, podobnie jak u chorych leczonych GH, opisywano nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (IH) z obrzękiem tarcz nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i(lub) wymioty. Oznaki i objawy związane z IH ustąpiły po przerwaniu podawania. Zaleca się badanie dna oka na początku i okresowo podczas leczenia mekaserminą, a także w przypadku pojawienia się objawów klinicznych.

U pacjentów, u których wzrost jest gwałtowny, może dojść do złuszczenia głowy kości udowej (z możliwością spowodowania martwicy wywołanej brakiem unaczynienia Avacular necrosis) i progresji skoliozy. Powyższe stany, a także oznaki i objawy, o których wiadomo, że związane są z leczeniem GH, powinny być monitorowane podczas leczenia mekaserminą. Każdy pacjent, który zaczął utykać lub skarży się na ból biodra lub kolana, powinien zostać przebadany.

Z doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu INCRELEX u pacjentów po jego wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki występowania nadwrażliwości, pokrzywki, świądu i zmian rumieniowych. Opisywane objawy były ogólnoustrojowe i (lub) miejscowe związane z miejscem podania produktu. Odnotowano również niewielką liczbę pacjentów z objawami wstrząsu anafilaktycznego, u których konieczne było leczenie w warunkach szpitalnych. Rodzice i pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku takich reakcji i jeżeli ogólnoustrojowe reakcje alergiczne się pojawiają, leczenie należy przerwać i poszukać natychmiastowej pomocy medycznej.

Jeżeli przez rok brak odpowiedzi na leczenie, leczenie należy ponownie rozważyć.

Pacjenci, u których wystąpiły reakcje alergiczne po wstrzyknięciu IGF-1, lub u których doszło do nieoczekiwanego podwyższenia ciśnienia krwi po podaniu IGF-1, albo u których bez znanej przyczyny nie doszło do zwiększenia odpowiedzi na lek, mogą wykazywać reakcję związaną z wytwarzaniem przeciwciał na podawany IGF-1. Reakcja ta może być spowodowana produkcją przeciwciał anty-IGF-1 z grupy IgE, wstrzymujących lub neutralizujących działanie leku. W takim przypadku należy rozważyć postępowanie zgodne z zasadami w razie wykrycia przeciwciał.

Substancje pomocnicze

INCRELEX zawiera 9 mg/ml alkoholu benzylowego jako środek konserwujący.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje toksyczne i rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci do 3 roku życia.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, dlatego uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu”.

Identyfikowalność

W celu zapewnienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Konieczne może być zmniejszenie dawek insuliny i(lub) innych hipoglikemizujących produktów leczniczych (patrz rozdział 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zaleca się uzyskanie ujemnego wyniku próby ciąży u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mekaserminą. Zaleca się również, by wszystkie kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednią metodę antykoncepcji w czasie leczenia.

Ciąża

Brak danych lub są one ograniczone w zakresie stosowania mekaserminy u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz rozdział 5.3). Ryzyko dla człowieka jest nieznane.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany w ciąży, jeżeli nie jest zdecydowanie niezbędny.

Karmienie piersią

Podczas leczenia produktem INCRELEX karmienie piersią nie jest zalecane z powodu niewystarczającej liczby danych na temat przenikania mekaserminy do mleka kobiecego.

Płodność

Mekasermina poddana została ocenie w badaniu działania teratogennego u szczurów, w którym nie wykazano wpływu na płód po dawce do 16 mg/kg [20-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) w oparciu o powierzchnię ciała] oraz w badaniu działania teratogennego u królików, w którym nie wykazano wpływu na płód w dawce do 0,5 mg/kg (2-krotność MRHD w oparciu o powierzchnię ciała). Mekasermina nie wykazuje wpływu na płodność u szczurów po zastosowaniu dożylnym w dawkach 0,25, 1 oraz 4 mg/dobę (do 4-krotności klinicznej ekspozycji MRHD w oparciu o AUC).

Działania mekaserminy na nienarodzone dziecko nie zostały poddane badaniu. W związku z tym brak wystarczających informacji medycznych by ustalić, czy istnieją istotne zagrożenia dla płodu. Nie prowadzono badań nad mekaserminą u matek karmiących. Produktu INCRELEX nie należy podawać ciężarnym lub karmiącym piersią kobietom. Ujemny wynik próby ciąży oraz odpowiednia antykoncepcja są wymagane u wszystkich kobiet w okresie przedmenopauzalnym otrzymujących INCRELEX.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt INCRELEX może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn w przypadku wystąpienia epizodu hipoglikemii. Hipoglikemia jest bardzo często występującym działaniem niepożądanym.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych, do których włączono łącznie 413 pacjentów z ciężkim pierwotnym IGF1. Dane gromadzono również ze źródeł dotyczących stosowania po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w przebiegu badań klinicznych były bóle głowy (44%), hipoglikemia (28%), wymioty (26%), przerost w miejscu iniekcji (17%), zapalenie ucha środkowego (17%).

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe/podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u (0,96%) pacjentów w badaniach klinicznych oraz wcześniej nieleczonych pacjentów w wieku 7-9 lat.

W trakcie trwania badań klinicznych dotyczących stosowania produktu w innych wskazaniach, obejmujących około 300 pacjentów u 8% stwierdzono miejscowe i (lub) ogólnoustrojowe reakcje

nadwrażliwości. Istnieją również doniesienia dotyczące nadwrażliwości ogólnoustrojowej pochodzące z informacji uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu, spośród których niektóre przypadki wskazywały na wystąpienie anafilaksji. Zgłoszenia dotyczące miejscowych reakcji nadwrażliwości otrzymano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

U niektórych pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko mekaserminie. Nie obserwowano zahamowania wzrostu jako konsekwencji wynikającej z pojawienia się przeciwciał.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych. W każdej grupie częstości działania niepożądane ułożono w kolejności od najbardziej poważnych. Inne działania niepożądane zidentyfikowano podczas stosowania produktu INCRELEX po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Nie jest możliwe wiarygodne określenie częstości występowania tych działań (częstość nieznana), ponieważ były one zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja Układów Narządowych	Reakcje obserwowane w badaniach klinicznych	Reakcje obserwowane po wprowadzeniu do obrotu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Częste</u> : przerost grasicy	
Zaburzenia układu immunologicznego		<u>Częstość nieznana</u> : ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (anafilaksja, pokrzywka uogólniona, obrzęk naczynioruchowy, duszność). miejscowe reakcje alergiczne w miejscu iniekcji (świąd, pokrzywka).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo częste</u> : hipoglikemia <u>Częste</u> : drgawki hipoglikemiczne, hiperglikemia	
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt częste</u> : depresja, nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo częste</u> : bóle głowy <u>Częste</u> : drgawki, zawroty głowy, drżenia Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe	
Zaburzenia oka	<u>Częste</u> : obrzęk płamki	
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Bardzo często</u> : zapalenie ucha środkowego <u>Częste</u> : niedosłuch, ból ucha, wysięk w uchu środkowym.	
Zaburzenia serca	<u>Częste</u> : szmery sercowe, częstoskurcz <u>Niezbyt częste</u> : przerost serca, przerost komór, niedomykalność zastawki dwudzielnej, niedomykalność zastawki trójdziałnej	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	<u>Częste</u> : zespół bezdechu śródśennego, przerost migdału gardłowego, przerost migdałków, chrapanie	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo częste</u> : wymioty, bóle nadbrzusza, <u>Często</u> : ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Częste</u> : przerost skóry, nieprawidłowa konsystencja włosów	<u>Częstość nieznana</u> : łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo częste</u> : bóle stawów, bóle kończyn <u>Częste</u> : skolioza, ból mięśni	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Częste</u> : znamię melanocytowe	<u>Częstość nieznana</u> : nowotwory łagodne i złośliwe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Częste</u> : ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo częste</u> : przerost w miejscu iniekcji, zasinienie w miejscu iniekcji <u>Częste</u> : ból w miejscu iniekcji, reakcja w miejscu iniekcji, krwiniak w miejscu iniekcji, rumień w miejscu iniekcji, stwardnienie w miejscu iniekcji, krwawienie w miejscu iniekcji, podrażnienie w miejscu iniekcji, <u>Niezbyt częste</u> : wysypka w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, przerost tkanki tłuszczowej	
Procedury medyczne i chirurgiczne	<u>Częste</u> : założenie tympanostomii	

Opis wybranych działań niepożądanych

Choroby nowotworowe

Doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczą wystąpienia nowotworów łagodnych i złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych produktem INCRELEX. Przypadki te dotyczyły różnych chorób nowotworowych, w tym nowotworów rzadkich, które zazwyczaj nie występują u dzieci (patrz punkty 4.4 i 4.3).

Miejscowe i (lub) ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości

Badanie kliniczne

W przebiegu badań klinicznych w odniesieniu do innych wskazań (obejmujących łącznie około 300 pacjentów), 8% pacjentów zgłaszało miejscowe i (lub) ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości. Wszystkie przypadki były łagodne lub umiarkowane. Nie stwierdzono reakcji o ciężkim przebiegu.

Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu do obrotu

Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości obejmowały takie objawy jak anafilaksja, uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz duszność. Objawy w przypadkach wskazujących na anafilaksję obejmowały pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz duszność. Niektórzy pacjenci wymagali hospitalizacji. Po ponownym podaniu produktu, objawy nie wystąpiły ponownie u

wszystkich pacjentów. Istnieją również doniesienia miejscowych reakcjach nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia. Zwykle były to świąd oraz pokrzywka.

Hipoglikemia

Spośród 115 (28%) pacjentów, u których wystąpił jeden lub więcej epizodów hipoglikemii, 6 pacjentów doznało jednokrotnie lub wielokrotnie drgawek hipoglikemicznych. Objawowej hipoglikemii można było generalnie uniknąć poprzez spożycie posiłku lub przekąski na krótko przed lub po podaniu produktu INCRELEX.

Przerost w miejscu iniekcji

Reakcja ta miała miejsce u 71 (17%) pacjentów w badaniach klinicznych i generalnie związana była z brakiem prawidłowych zmian miejsc wstrzykiwań. Gdy wstrzyknięcia były w odpowiedni sposób rozproszone, stan ten ustępował.

Przerost migdałka

Zjawisko to zauważono u 38 (9%) pacjentów, w szczególności w pierwszym i drugim roku leczenia, z mniejszym przyrostem migdałków obserwowanym w kolejnych latach.

Chrapanie

Zjawisko to generalnie obserwowano w pierwszym roku leczenia i opisywano je u 30 pacjentów (7%).

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe/podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Wystąpiło u 4 pacjentów (0,96%); u dwóch pacjentów leczenie produktem INCRELEX przerwano i nie wznowiono ponownie; u 2 pacjentów działanie niepożądane nie nawróciło po ponownym włączeniu leku INCRELEX w zmniejszonej dawce. U wszystkich czterech pacjentów zdarzenia ustąpiły bez następstw.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie może prowadzić do hipoglikemii.

Leczenie ostrego przedawkowania mekaserminy powinno być ukierunkowane na łagodzenie wszelkich skutków hipoglikemii. Wskazane jest podanie doustnie glukozy lub spożycie pokarmu. Jeżeli wynikiem przedawkowania jest utrata przytomności, może zaistnieć konieczność podania glukozy dożylnie lub glukagonu parenteralnie celem odwrócenia skutków hipoglikemii.

Długotrwałe przedawkowanie może powodować pojawienie się oznak i objawów akromegalii i gigantyzmu.

Przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia wyższych niż fizjologiczne stężeń IGF-1 i zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów łagodnych i złośliwych.

W przypadku ostrego lub przewlekłego przedawkowania produkt leczniczy INCRELEX należy odstawić. W przypadku ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego INCRELEX nie należy stosować dawki większej od zalecanej dawki dobowej (patrz punkt 4.2)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatotropina i agoniści somatropiny, Kod ATC: H01AC03

Mekasermina jest ludzkim insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (rhIGF-1) uzyskanym za pomocą technologii rekombinacji DNA. IGF-1 składa się z pojedynczego łańcucha 70 aminokwasów z trzema wewnątrzcząsteczkowymi mostkami dwusiarczkowymi, a jego masa cząsteczkowa wynosi 7649 daltonów. Sekwencja aminokwasów produktu jest identyczna z sekwencją ludzkiego endogennego IGF-1. Białko rhIGF-1 jest syntetyzowane przez bakterię (*E. coli*), która została zmodyfikowana przez dodanie genu ludzkiego IGF-1.

Mechanizm działania

Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) jest głównym hormonalnym mediatorem przyrostu wzrostu. W normalnych warunkach hormon wzrostu (GH) wiąże się ze swoim receptorem w wątrobie i innych tkankach i stymuluje syntezę/wydzielanie IGF-1. W tkankach docelowych receptor IGF-1 Typu 1, który jest homologiczny z receptorem insulinowym, jest aktywowany przez IGF-1, prowadząc do powstawania sygnału wewnątrzkomórkowego, który stymuluje liczne procesy prowadzące do przyrostu wzrostu. Wpływ IGF-1 na metabolizm jest po części ukierunkowany na zwiększenie wychwytu glukozy, kwasów tłuszczowych, aminokwasów tak, że procesy metaboliczne wspierają wzrost tkanek.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano następujące działania endogennego ludzkiego IGF-1:

Wzrost tkanek

Wzrost szkieletowy osiągany jest w chrząstkach nasadowych w końcówkach rosnącej kości. Wzrost i metabolizm chrząstek nasadowych jest bezpośrednio stymulowany przez GH i IGF-1.

Wzrost narządów: w wyniku leczenia szczurów z niedoborem IGF-1 za pomocą rhIGF-1 uzyskano wzrost ciała i narządów.

Wzrost komórek: receptory IGF-1 są obecne w większości typów komórek i tkanek. IGF-1 wykazuje działanie mitogenne, które prowadzi do zwiększenia liczby komórek w organizmie.

Metabolizm węglowodanów

IGF-1 hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie, pobudza obwodowe zużycie glukozy i może zmniejszyć glikemię we krwi prowadząc do hipoglikemii.

IGF-1 wywiera hamujący wpływ na wydzielanie insuliny.

Metabolizm kości/gospodarka mineralna

Krążący IGF-1 odgrywa istotną rolę w przybieraniu i utrzymaniu masy kostnej. IGF-1 zwiększa gęstość kości.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z produktem INCRELEX przeprowadzono pięć badań klinicznych (cztery otwarte i jedno z podwójnie ślepej próbą, z użyciem placebo). Dziewięćdziesięciu dwojgu dzieciom z ciężkim pierwotnym IGFD podawano dwa razy na dobę (BID) podskórnie dawki mekaserminy, w zakresie od 60 do 120 µg/kg. Pacjenci zostali włączeni do badania na podstawie szczególnie niskiego wzrostu, małych przyrostów wzrostu, małych stężeń IGF-1 w surowicy i prawidłowego wydzielania GH. Osiedziestu trzech (83) spośród 92 pacjentów w chwili rozpoczęcia badania nigdy wcześniej nie stosowało produktu INCRELEX, a 81 pacjentów ukończyło trwające rok leczenie produktem INCRELEX. Wyjściowa charakterystyka 81 pacjentów ocenianych w pierwotnej i wtórnej analizie skuteczności w badaniach

połączonych (średnia \pm SD): wiek chronologiczny (lata): $6,8 \pm 3,8$; przedział wiekowy (w latach): od 1,7 do 17,5; wzrost (cm): $84,1 \pm 15,8$; wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (SDS): $-6,9 \pm 1,8$; prędkość wzrostu (cm/rok): $2,6 \pm 1,7$; SDS prędkości wzrostu $-3,4 \pm 1,6$; IGF-1 (ng/ml): $24,5 \pm 27,9$; SDS IGF-1: $-4,42 \pm 2,0$; wiek kostny (lata): $3,8 \pm 2,8$. Spośród nich 72 (89%) prezentowało fenotyp jak w zespole Larona; u 7 (9%) występowała delecja genu GH, u 1 (1%) były obecne przeciwciała przeciwko GH a u 1 (1%) występował niedobór GH uwarunkowany genetycznie. Czterdziestu sześciu badanych (57%) było płci męskiej; 66 (81%) było rasy kaukaskiej. Siedemdziesięciu czterech (91%) badanych było wyjściowo w okresie przedpokwitaniowym.

W Tabeli 2 przedstawiono roczne wyniki dotyczące prędkości wzrostu, SDS prędkości wzrostu i SDS wzrostu, aż do 8. roku terapii. Dane sprzed leczenia dotyczące prędkości wzrostu były dostępne dla 75 pacjentów. Przy pomocy sparowanego testu t prędkości wzrostu w danym roku leczenia porównano z prędkościami wzrostu przed leczeniem u tych samych badanych kończących dany rok leczenia. Prędkość wzrostu pomiędzy 2. a 8. rokiem leczenia była statystycznie istotnie wyższa, w porównaniu do wartości wyjściowej. U 21 uczestników nie stosujących wcześniej produktu INCRELEX, o wzroście zbliżonym do wzrostu osób dorosłych, średnia (\pm SD) różnica między obserwowanym przyspieszeniem wzrostu w stosunku do oczekiwanego w zespole Larona wynosiła około 13 cm (\pm 8 cm) po przeciętnie 11 latach leczenia.

Tabela 2: Roczne wyniki wzrostu według lat leczenia produktem INCRELEX

	Pre-Tx	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 7	Rok 8
Prędkość wzrostu (cm/rok)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Średnia (SD)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,47)	5,5 (1,8)	5,2 (1,45)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Średnia (SD) dla zmiany względem pre-Tx		+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 (2,48)
Wartość P dla zmiany względem pre-Tx [1]		<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,004 2	0,0486
SDS prędkości wzrostu									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Średnia (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)	-0,42 (1,6)	-0,45 (1,7)	-0,2 (1,6)
Średnia (SD) dla zmiany względem pre-Tx		+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)
Wartość P dla zmiany względem pre-Tx [1]		<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,0001	<0,000 1	<0,00 01	0,0003
SDS wzrostu									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Średnia (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)
Średnia (SD) dla zmiany względem pre-Tx		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,47 (1,3)	+1,48 (1,1)	+1,47 (1,0)	+1,7 (1,0)
Wartość P dla zmiany względem pre-Tx [1]		<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,000 1	<0,000 1

Pre-Tx =Przed leczeniem; SD = Odchylenie standardowe; SDS = Wskaźnik odchylenia standardowego

[1] Wartości P dla porównania z wartościami sprzed leczenia zostały obliczone z użyciem sparowanego testu t.

U pacjentów, u których była możliwość oceny wieku kostnego co najmniej po 6 latach od rozpoczęcia leczenia, średnia zmiana wieku kostnego była porównywalna do średniej zmiany wieku chronologicznego. U tych pacjentów nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w zaawansowaniu wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego.

Skuteczność jest zależna od dawki. Dawka 120 µg/kg dwa razy na dobę (BID) podawana podskórnie (sc.) wiązała się z największym przyspieszeniem prędkości wzrostu.

Spśród wszystkich uczestników włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (n=92), 83% uczestników zgłaszało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie

badan. W trakcie badan nie odnotowano przypadku zgonu. Zaden z uczestnikow nie wycofal sie z udzialu w badaniu ze wzgledu na dzialania niepozadane.

Najczesciej zgłaszanym dzialaniem niepozadany byla hipoglikemia, nalezy zwracac wlasciwa uwage na odpowiednie zaplanowanie posiolkow w odniesieniu do dawkowania.

Ten produkt leczniczy zostal dopuszczony do obrotu zgodnie z procedura dopuszczenia w wyjatkowych okolicznosciach.

Oznacza to, ze ze wzgledu na rzadkie wystepowanie choroby nie bylo mozliwe uzyskanie pelnej informacji dotyczacej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Lekow dokona raz do roku przegladu wszelkich nowych informacji i, w razie koniecznosc, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Wlasciwosci farmakokinetyczne

Wchlanianie

Nie okreslono bezwzgledej biodostepnosc podskornej mekaserminy u osob z ciezkiem pierwotnym IGFD. Stwierdzono, ze biodostepnosc mekaserminy po podaniu podskornym u osob zdrowych osiaga okolo 100%.

Dystrybucja

We krwi IGF-1 jest wiązana przez sześć białek wiążących IGF (IGFBPs), gdzie ~80% tworzy kompleks z IGFBP-3 i podjednostką kwasowrażliwą. Stężenie IGFBP-3 u osób z ciężkim pierwotnym IGFD jest zmniejszone, co powoduje większy klirens IGF-1 u tych osób w porównaniu ze osobami zdrowymi. Całkowitą objętość dystrybucji IGF-1 (średnia ± SD) po podaniu podskornym produktu INCRELEX u 12 badanych z ciężkim pierwotnym IGFD oceniano na 0,257 (± 0,073) l/kg przy dawce mekaserminy 0,045 mg/kg, i szacuje się, że wzrasta ona wraz ze wzrostem dawki mekaserminy. Ilość informacji dotyczących stężenia niezwiązanego IGF-1 po podaniu produktu INCRELEX jest ograniczona.

Metabolizm

Stwierdzono, że IGF-1 jest metabolizowany zarówno przez wątrobę jak i nerki.

Eliminacja

Średni czas półtrwania $t_{1/2}$ całkowitego IGF-1 po pojedynczym podskornym podaniu 0,12 mg/kg u trojga badanych dzieci z ciezkiem pierwotnym IGFD szacunkowo wynosil 5,8 godziny. Klirens całkowitego IGF-1 jest odwrotnie proporcjonalny do osoczowych stężeń IGFBP-3 i całkowitego klirensu ustrojowego (CL/F) IGF-1 i szacunkowo wynosi 0,04 l/godz/kg przy 3 mg/l IGFBP-3 u 12 badanych.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka produktu INCRELEX nie była badana u osób po 65. roku życia.

Dzieci

Farmakokinetyka produktu INCRELEX nie była badana u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

Płeć

U młodzieży z ciężkim pierwotnym IGFD i u zdrowych dorosłych nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce produktu INCRELEX pomiędzy płcią męską i żeńską.

Rasa

Brak danych.

Zaburzenie czynności nerek

U dzieci z niewydolnością nerek nie przeprowadzono badań.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań w celu określenia wpływu uszkodzenia wątroby na farmakokinetykę mekaserminy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczność reprodukcyjna

U szczurów i królików toksyczny wpływ na reprodukcję badano po podaniu dożylnym, lecz nie po podaniu podskórnym (zwykła kliniczna droga podania). Badania te nie wskazują na bezpośredni lub pośredni wpływ szkodliwy na płodność i ciążę, lecz na skutek różnych dróg podania znaczenie tych wyników jest niejasne. Nie badano przechodzenia mekaserminy przez łożysko.

Działanie rakotwórcze

Mekasermina była podawana podskórnie szczurom Sprague Dawley w dawkach 0, 0,25, 1, 4, i 10 mg/kg/dobę przez okres do dwóch lat. Zwiększoną częstość występowania rozrostu rdzenia nadnerczy i guza chromochłonnego obserwowano u samców szczurów przy dawkach 1 mg/kg/dobę i większych (≥ 1 ekspozycji klinicznej na największą zalecaną dla człowieka dawkę [MRHD] na podstawie AUC) i samic szczurów przy wszystkich wielkościach dawek ($\geq 0,3$ ekspozycji klinicznej na [MRHD] na podstawie AUC).

Rogowiak kolczystokomórkowy skóry występował częściej u samców szczurów przy dawkach 4 i 10 mg/kg/dobę (≥ 4 -krotna ekspozycja na [MRHD] na podstawie AUC). Rak gruczołu sutkowego występował ze zwiększoną częstością zarówno u samic jak i u samców szczurów, u których podawano dawkę 10 mg/kg/dobę (7-krotna ekspozycja na [MRHD] na podstawie AUC). W badaniach nad karcynogenezą obserwowano zwiększoną śmiertelność w następstwie wywoływanej przez IGF-1 hipoglikemii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Sodu chlorek
Polisorbat 20
Lodowaty kwas octowy
Sodu octan
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu:

Stwierdzono chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie używania przez 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy raz otwarty może być przechowywany przez maksymalnie 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolka powinna być przechowywana w opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml (szkło typu I) zamknięta korkiem (bromobutyl/polimer izoprenowy) i zapieczętowana (lakierowany plastik).

W każdej fiolce znajdują się 4 ml roztworu.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INCRELEX jest dostarczany w postaci wielodawkowego roztworu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/402/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 Sierpień 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 Sierpień 2017

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.12.2019 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.