



increlex[®]

(mecasermin) injection 10 mg

Informacja dla lekarza na temat produktu leczniczego INCRELEX[®]

Informacja zgodna z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego INCRELEX[®]. Link do aktualnej charakterystyki produktu leczniczego można znaleźć na okładce.

Ten materiał edukacyjny ma kluczowe znaczenie dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu oraz odpowiedniego postępowania w przypadku wystąpienia poważnego zagrożenia.

Dlatego zaleca się jego uważne przeczytanie przed przepisaniem/wydaniem/podaniem produktu.



ESTEVE/INCRELEX/PL002/v.1



Produkt leczniczy INCRELEX® - leczenie ciężkiego pierwotnego niedoboru IGF-1

- ✿ Produkt leczniczy INCRELEX® jest rekombinowanym ludzkim insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (ang. recombinant human insulin-like growth factor-1, rhIGF- 1), którego struktura molekularna jest identyczna jak budowa endogennego ludzkiego IGF-1.
- ✿ Rozpoznanie ciężkiego pierwotnego niedoboru IGF-1 jest możliwe u pacjentów z niskim stężeniem IGF-1 z powodu niewrażliwości na hormon wzrostu (ang. growth hormone, GH) związanej z mutacjami genu receptora GH, poreceptorowej drogi sygnałowej i uszkodzeniem genu IGF-1. U pacjentów z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF nie występuje niedobór GH i dlatego nie można u nich oczekiwać adekwatnej odpowiedzi na leczenie egzogennym GH.
- ✿ Produkt leczniczy INCRELEX® jest wskazany do stosowania w długotrwałym leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zaburzeniami wzrostu związanymi z potwierdzonym, ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1.

Ciężki pierwotny niedobór IGFD definiuje się jako:

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

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

- * Produkt leczniczy INCRELEX® występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań.
- * Jest dostępny w fiolkach zawierających 40 mg mekaserminy (10 mg/ml).
- * Zalecana dawka początkowa wynosi 0,04 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę w iniekcji podskórnej.
- * W przypadku dobrej tolerancji przez co najmniej tydzień, dawkę można zwiększać o 0,04 mg/kg do dawki maksymalnej 0,12 mg/kg dwa razy na dobę. Nie należy przekraczać tej dawki ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia łagodnego lub złośliwego nowotworu. Należy korzystać z tabeli dawkowania produktu INCRELEX®, w której można znaleźć dalsze informacje umożliwiające obliczenie właściwej dawki, zależnej od masy ciała pacjenta.
- * Przy każdej kolejnej iniekcji należy zmieniać miejsce podania w celu uniknięcia przerostu tkanki tłuszczowej.
- * Produkt leczniczy INCRELEX® zawsze należy podawać na krótko przed posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku, aby uniknąć epizodów hipoglikemii (które mogą występować w początkowej fazie leczenia i które z czasem ustępują)¹. Na ogół wykazywano, że objawowej hipoglikemii można zapobiec, jeśli na krótko przed podaniem lub bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego INCRELEX®, pacjent spożyje posiłek lub przekąskę.
- * Na początku leczenia i do czasu ustalenia dobrze tolerowanej dawki zaleca się monitorowanie stężenia glukozy przed posiłkami. W przypadku częstych objawów hipoglikemii lub ciężkiej hipoglikemii należy kontynuować monitorowanie stężenia glukozy we krwi niezależnie od jej poziomów przed posiłkami.
- * Należy poinformować pacjenta i jego rodziców/opiekunów, jak rozpoznawać przedmiotowe i podmiotowe objawy hipoglikemii oraz jak im zapobiegać². Należy ich też poinstruować, jak postępować w przypadku wystąpienia ciężkiej hipoglikemii (np. wstrzyknąć glukagon).
- * Podawanie produktu INCRELEX® należy wstrzymać, jeżeli pacjent z jakiegokolwiek powodu nie może przyjmować pokarmów. Nie wolno zwiększać dawki produktu leczniczego INCRELEX® w celu uzupełnienia pominiętej dawki lub kilku pominiętych dawek.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Nowotwory łagodne i złośliwe³

Ze względu na podwyższone ryzyko rozwoju łagodnych i złośliwych nowotworów, związane ze stosowaniem produktu leczniczego INCRELEX[®], jest on przeciwwskazany u pacjentów z aktywną lub podejrzaną neoplazją bądź dowolnym schorzeniem występującym obecnie lub w przeszłości, które zwiększa ryzyko rozwoju łagodnego lub złośliwego nowotworu.

Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego INCRELEX[®] pojawiły się doniesienia o wystąpieniu łagodnych i złośliwych nowotworów u dzieci i młodzieży, które zostały poddane leczeniu tym produktem. Przypadki te dotyczyły różnych rodzajów chorób nowotworowych, w tym rzadkich nowotworów, które zazwyczaj nie występują u dzieci.

Ryzyko rozwoju nowotworów rzadkich może być większe u pacjentów, którzy otrzymują produktu leczniczego INCRELEX[®] zgodnie z zaleceniami lub otrzymują go w większej niż zalecana dawce. Obecna wiedza na temat biologicznego działania IGF-1 wskazuje, że czynnik ten odgrywa rolę w patogenezie nowotworów występujących we wszystkich narządach i tkankach. Lekarze powinni zatem zachować czujność wobec wszelkich objawów mogących wskazywać na potencjalne występowanie nowotworu.

Należy ponadto edukować rodziców na temat oznak i objawów nowotworów. Dzięki temu zwiększy się prawdopodobieństwo wykrycia ewentualnego rozwoju choroby nowotworowej i umożliwi zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej na jak najwcześniejszym etapie.

Działanie hipoglikemizujące

Produkt leczniczy INCRELEX[®] należy podawać bezpośrednio przed lub po posiłku bądź przekąsce, ponieważ, podobnie jak insulina, może on mieć działanie hipoglikemizujące.

Szczególnej uwagi wymagają małe dzieci, dzieci z hipoglikemią w wywiadzie oraz dzieci nieregularnie przyjmujące posiłki. Pacjenci powinni unikać wszelkich czynności wysokiego ryzyka przez 2-3 godziny od przyjęcia dawki, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia produktem INCRELEX[®], do czasu określenia dobrze tolerowanej dawki leku³. Jeśli osoba z ciężką hipoglikemią straciła przytomność lub nie może normalnie przyjąć posiłku, konieczne może być wstrzyknięcie glukagonu. Osoby z ciężką hipoglikemią w wywiadzie powinny mieć dostęp do glukagonu.

Przepisując lek po raz pierwszy, lekarz powinien poinformować rodziców o przedmiotowych i podmiotowych objawach hipoglikemii oraz o jej leczeniu, w tym o możliwości podania glukagonu.

U chorych z cukrzycą przyjmujących INCRELEX® może być konieczne zmniejszenie dawek insuliny i/lub innych hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Przed rozpoczęciem leczenia 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.

Przerost tkanki limfatycznej

Ze względu na ryzyko przerostu tkanki limfatycznej (np. migdałków podniebiennych) należy okresowo badać uszy, nos i gardło pacjenta, aby wykluczyć ewentualne powikłania lub wdrożyć odpowiednie leczenie w razie wystąpienia objawów klinicznych (takich jak chrapanie, przewlekły wysięk z ucha środkowego)³.

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego należy rutynowo wykonywać badanie dna oka przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia oraz w przypadku wystąpienia objawów klinicznych (takich jak problemy ze wzrokiem, ciężki uporczywy ból głowy, nudności i/lub wymioty)³.

Złuszczenie głowy kości udowej i progresja skoliozy

U pacjentów, u których wzrost jest gwałtowny, może dojść do złuszczenia głowy kości udowej (z możliwością spowodowania martwicy wywołanej brakiem unaczynienia Avascular necrosis) i progresji skoliozy. Pacjentów leczonych produktem INCRELEX® należy monitorować pod kątem tych schorzeń, jeśli występują objawy kliniczne, takie jak utykanie, ból biodra lub ból kolan³.

Nadwrażliwość

U pacjentów przyjmujących produkt INCRELEX® opisywano występowanie 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. Należy poinformować pacjentów i ich rodziców/opiekunów o możliwości wystąpienia takich reakcji oraz że w razie wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji alergicznych należy przerwać leczenie i niezwłocznie wezwać

pomoc medyczną³.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, u niektórych pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko lekowi INCRELEX®.

W badaniach klinicznych nie obserwowano zahamowania wzrostu jako konsekwencji wynikającej z pojawienia się przeciwciał. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne po wstrzyknięciu IGF-1 lub u których doszło do nieoczekiwanego zwiększenia ciśnienia krwi po podaniu IGF-1 albo u których nie doszło do wzrastania w odpowiedzi na lek, mogą wystąpić reakcje przeciwciał na podawany IGF-1. Może to wynikać z wytwarzania przeciwciał klasy IgE przeciwko IGF-1, przeciwciał podtrzymujących lub przeciwciał neutralizujących. W takich przypadkach należy rozważyć oznaczenie przeciwciał⁴. Szczegółowe informacje na temat oznaczania przeciwciał można znaleźć w Załączniku 1.

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.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego INCRELEX® u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia wyższych niż fizjologiczne stężeń IGF-1 i zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworów łagodnych i złośliwych. Z tego względu nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej. W przypadku ostrego lub przewlekłego przedawkowania należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego INCRELEX®. W przypadku ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego INCRELEX® nie powinno się przekraczać zalecanej dawki dobowej.

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.

Podejrzewane działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego urzędu rejestracji za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Informacje o sposobie zgłaszania można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego INCRELEX® lub na stronie internetowej krajowego urzędu rejestracji.

Piśmiennictwo

1. Backeljauw PF, Underwood LE. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1504–1510.
2. Backeljauw PF, Chernausk SD. Treatment of Insulin-Like Growth Factor Deficiency with IGF-1: Studies in Humans. Horm Res 2006; 65 (Suppl 1): 21–7.
3. ChPL Increlex.
4. EMEA/H/C/704/SOB 001.7

Link do aktualnej ChPL na stronie: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250804167090/anx_167090_pl.pdf

Załącznik 1 (dla lekarzy)

PROCES OZNACZANIA PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO PRODUKTOWI LECZNICZEMU INCRELEX®

1. Lekarze zlecający badania w kierunku przeciwciał powinni przestrzegać następującej procedury:

U pacjentów, 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 przyczyny nie doszło do zwiększenia odpowiedzi na lek, mogą wystąpić reakcje związane z wytwarzaniem przeciwciał na podawany IGF-1. Może to być spowodowane produkcją przeciwciał klasy IgE przeciwko IGF-1, przeciwciał wstrzymujących lub neutralizujących działanie produktu leczniczego.

W takich przypadkach należy rozważyć oznaczenie przeciwciał. Badania w kierunku przeciwciał należy wykonywać zgodnie z opisaną niżej procedurą.

✿ Lekarz powinien skierować swoje zapytania bezpośrednio na adres: increlex.antibodies@esteve.com, wyjaśniając medyczną przyczynę badania w kierunku przeciwciał.

✿ Wyznaczony przedstawiciel firmy Esteve powiadomi akredytowane laboratorium, posiadające zwalidowane procedury oznaczania przeciwciał, o przesyłce:

- liczba próbek przesłanych do badania
- orientacyjne terminy analiz
- rodzaj matrycy (surowica) i objętość
- procedura pobierania próbek, oznakowanie i sposób przechowywania
- sposób wysyłki próbek (kurier, temperatura, adres)
- koszty badań i usług.

Firma Esteve w żadnym przypadku nie będzie brała udziału w pobieraniu próbek ani nie będzie ponosić kosztów analiz czy przesyłek.

✿ Wyznaczony przedstawiciel firmy Esteve prześle wszelkie informacje lekarzowi.

✿ Lekarz powinien wyjaśnić pacjentowi, gdzie ma się udać w celu pobrania próbek do oznaczenia przeciwciał (szpital lub zewnętrzne laboratorium) i poinformować go, że firma Esteve nie będzie

ponosić kosztów takich badań.

-  Wypisując zlecenie, należy podać dane szpitala lub zewnętrznego laboratorium biologicznego.
-  Następnie pobrana od pacjenta próbka zostanie przesłana do odpowiedniego laboratorium wykonującego konkretne badanie, zgodnie z warunkami przesyłki podanymi przez to laboratorium.

2. Postępowanie związane z badaniami w kierunku przeciwciał wiążących, neutralizujących oraz IgE

2.1 Badania w kierunku przeciwciał wiążących/podtrzymujących (w przypadku wysokiego stężenia IGF-1 we krwi po iniekcji)

Laboratorium odpowiedzialne za oznaczenia przeciwciał wiążących/podtrzymujących to hiszpańskie laboratorium KYMOS S.L. Dane do kontaktu można znaleźć w Załączniku 2.

Zgodnie z zaleceniami EMA [1] i FDA [2] zastosowane zostanie podejście wielostopniowe (zob. ryc. 1). W skrócie: próbki surowica zostaną najpierw poddane badaniu przesiewowemu metodą elektrochemiluminescencyjną (ang. Electro Chemiluminescent Assay, ECLA) w celu wykrycia wiążących przeciwciał przeciwko IGF-1. Jeśli wynik badania przesiewowego będzie dodatni, próbki zostaną poddane badaniu potwierdzającemu metodą ECLA. Potwierdzony dodatni wynik zarówno w przesiewowym, jak i potwierdzającym badaniu wykonanym metodą ECLA zostanie określony jako dodatni wynik na obecność przeciwciał wiążących/podtrzymujących, a następnie zostanie oznaczone miano przeciwciał, aby ocenić wielkość odpowiedzi immunologicznej. Tylko próbki z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał wiążących mogą być dalej oceniane pod kątem przeciwciał neutralizujących.

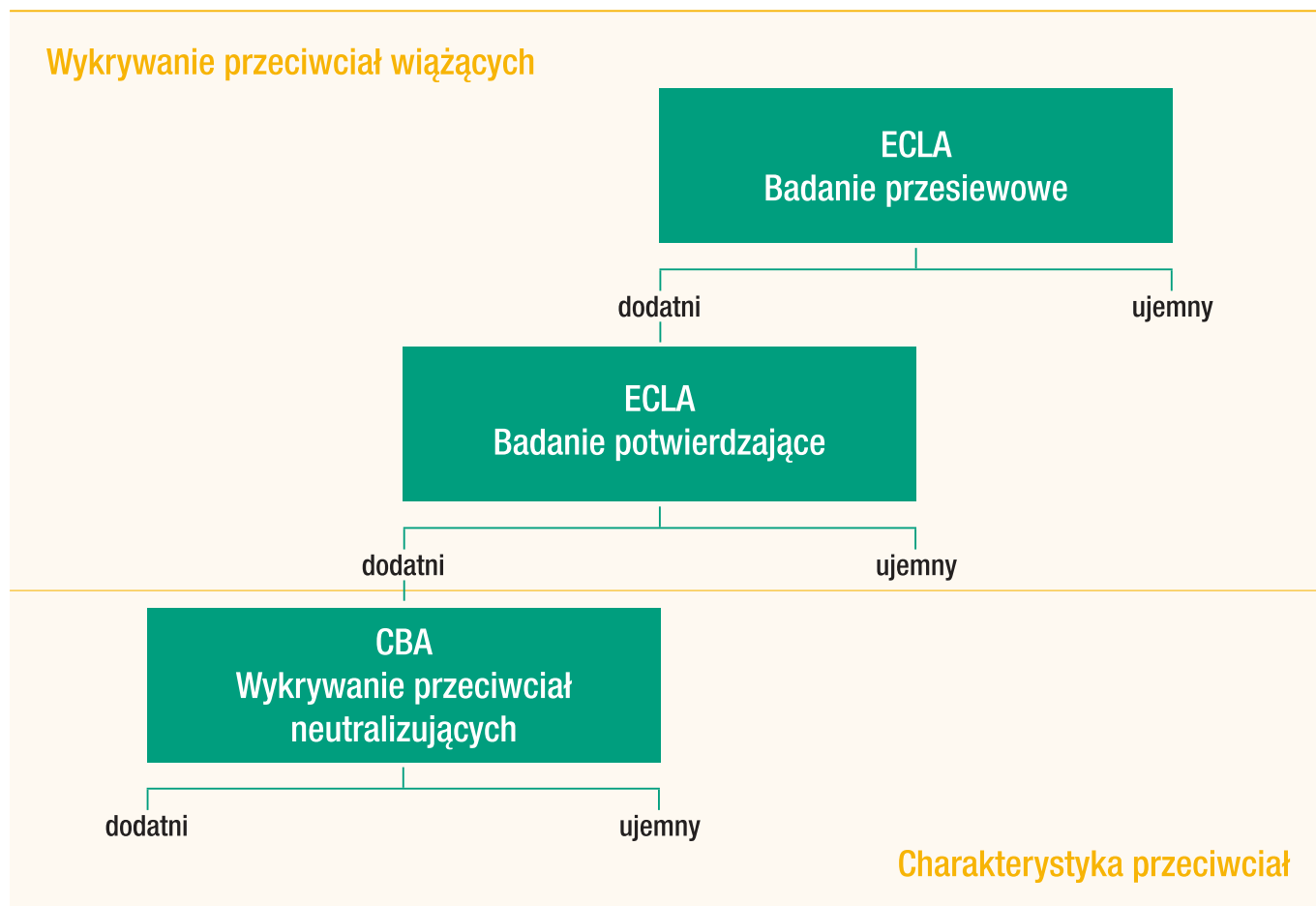
2.2 Oznaczenia przeciwciał neutralizujących (w przypadku niskiej skuteczności/utrąty skuteczności)

Laboratorium odpowiedzialne za oznaczenia przeciwciał neutralizujących to francuskie laboratorium SGS France, Life Services. Dane do kontaktu można znaleźć w Załączniku 2.

Do celów związanych z etapem poprzedzającym badania przesiewowe, ze względu na to, że wszystkie przeciwciała neutralizujące są przeciwciałami wiążącymi, pierwszym krokiem w badaniach w kierunku przeciwciał neutralizujących będzie wykrycie przeciwciał wiążących przeciwko IGF-1 (zob. ryc. 1). Potwierdzony dodatni wynik zarówno w przesiewowym, jak i potwierdzającym badaniu wykonanym metodą ECLA zostanie określony jako dodatni wynik na obecność przeciwciał wiążących/

podtrzymujących; można wykonać badanie na obecność przeciwciał neutralizujących, wykonując test komórkowy CBA (ang. cell-based assay).

Rycina 1. Wielostopniowe podejście do oznaczania przeciwciał



2.3 Przeciwciała klasy IgE przeciwko IGF-1 (w przypadku reakcji nadwrażliwości)

Za oznaczenia przeciwciał klasy IgE przeciwko IGF-1 odpowiada niemieckie laboratorium Bioagilytix. Dane do kontaktu można znaleźć w Załączniku 2.

W przypadku reakcji nadwrażliwość na produkt leczniczy INCRELEX® próbki zostaną zbadane bezpośrednio na obecność przeciwciał klasy IgE przeciwko IGF-1 przy użyciu testu ImmunoCAP.

Piśmiennictwo

[1] Europejska Agencja Leków (EMA) (2007 r.) Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology- derived therapeutic proteins. Źródło: EMEA/CHMP/ BMWP/14327/2006 2007 r.)

[2] Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) (2009). Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Wersja robocza (grudzień 2009 r.)

Załącznik 2

(szpital lub zewnętrzne laboratorium biologiczne)

OZNACZANIE PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO PRODUKTOWI LECZNICZEMU INCRELEX® WYKONYWANE NA ZLECENIE LEKARZA

1. Dane laboratoriów do kontaktu

1.1 Przeciwciała wiążące/podtrzymujące przeciwko IGF-1 (wysokie stężenie IGF-1 we krwi)

Kymos S.L.

Adres: Parc Tecnologic del Valles.

Ronda Can Fatjó, 7B

08290 Cerdanyola del Valles Barcelona, Hiszpania

Tel.: +34 935 481 848

Strona internetowa: www.kymos.com

1.2 Przeciwciała neutralizujące przeciwko IGF-1 (niska skuteczność/utrata skuteczności)

SGS France, Life Services

Adres: 90 Avenue des Hauts de la Chaume BP. 28

86281 Saint-Benoît Cedex, Francja

Tel.: +33 5 49 57 04 04

Fr.saint-benoit.sales@sgs.com

Strona internetowa: www.sgs.com/en/life-sciences

1.3 Przeciwciała klasy IgE przeciwko IGF-1 (reakcja nadwrażliwości)

BIOAGILYTIX Europe GmbH

Adres: Lademannbogen 10

22339 Hamburg, Niemcy

Tel.: +49 405 267 790

Strona internetowa: www.bioagilytix.com

2. Pobieranie i znakowanie próbek materiału biologicznego (do potwierdzenia przez increlex.antibodies@esteve.com)

Próbkę krwi pełnej o objętości 2 ml należy pobrać 1 - 2 godziny przed podaniem kolejnej dawki produktu INCRELEX® w iniekcji, jeśli leczenie wciąż trwa.

Próbki krwi do analizy surowicy należy umieszczać w próbkówkach z aktywatorem krzepnięcia. Każdą próbkę należy pozostawić na 30 minut w temperaturze pokojowej (maks. 60 minut), a następnie poddać wirowaniu przez 10 min z prędkością 1800 g w temperaturze +4°C.

Surowicę należy oddzielić i przenieść do próbek kriogenicznych (np. fiolki Nunc™): 2 próbki po ok. 500 µl surowicy każda i niezwłocznie umieścić w temperaturze -22°C ± 4°C.

Próbki należy prawidłowo oznakować, podając następujące dane: inicjały pacjenta (3 pierwsze litery nazwiska), jego datę urodzenia i płeć, datę i godzinę pobrania próbki krwi, imię i nazwisko lekarza oraz nazwę szpitala/laboratorium i kraj.

3. Warunki wysyłki (do potwierdzenia przez increlex.antibodies@esteve.com)

Próbki surowicy należy wysłać do właściwego laboratorium w suchym lodzie, za pośrednictwem międzynarodowej firmy kurierskiej (zaleca się korzystanie z usług firmy World Courier), która może dostarczyć informacji na temat szczegółowych wymogów dotyczących przesyłek z dowolnego kraju/regionu.

Link do aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250804167090/anx_167090_pl.pdf