

## ▼ **Increlex<sup>®</sup>** *mekasermin*

### **Increlex<sup>®</sup> – informasjon til legen**

Informasjonsheftet er utarbeidet i henhold til markedsføringstillatelsen for Increlex<sup>®</sup>.  
Lenke til siste godkjente preparatomtale finnes på baksiden av heftet.

Dette opplæringsmateriellet er viktig for å sørge for sikker og effektiv bruk av legemidlet og for hensiktsmessig håndtering av viktige risikofaktorer. Det anbefales derfor at informasjonsheftet leses nøye før forskrivning/utlevering og administrering av legemidlet.

#### **Increlex<sup>®</sup> - behandling av alvorlig primær IGF-1-mangel**

- Increlex<sup>®</sup> er en rekombinant human insulinlignende vekstfaktor-1 (rhIGF-1) som har en molekylærstruktur identisk med human endogen IGF-1.
- Diagnosen alvorlig primær mangel på IGF-1 omfatter pasienter med lave nivåer av IGF-1 som følge av veksthormon (GH)-resistens forbundet med mutasjoner i GH-reseptorene, i signalveien etter stimulering av GH-reseptoren og defekter i IGF-1-genet. Pasienter med SPIGFD har ikke en GH-mangel, og kan derfor ikke forventes å respondere adekvat på eksogen GH-behandling.
- Increlex<sup>®</sup> er indisert for langtidsbehandling hos barn og ungdom fra 2 til 18 år med vekstforstyrrelser som følge av bekreftet alvorlig primær mangel på IGF-1.

Alvorlig primær mangel på IGF-1 er i Europa definert ved:

- Høyde SDS (standardavviksscore)  $\leq -3,0$  og
- Basale IGF-1-nivåer under 2,5-prosentilen for alder og kjønn og
- Tilstrekkelig nivå av veksthormon (GH)
- Eksklusjon av sekundære former for mangel på IGF-1 som underernæring/feilernæring, hypopituitarisme, hypotyreose eller kronisk behandling med farmakologiske doser av antiinflammatoriske steroider

#### **Administrering**

- Increlex<sup>®</sup> er en injeksjonsvæske, oppløsning, som leveres i hetteglass med 40 mg mekasermin (10 mg/ml).
- Anbefalt startdose er 0,04 mg/kg to ganger daglig gitt som subkutan injeksjon. Dersom dette tolereres godt av pasienten i minst én uke, kan dosen økes med 0,04 mg/kg per dose opptil maksimumsdosen på 0,12 mg/kg to ganger daglig. Maksimumsdosen skal ikke overskrides siden dette kan øke risikoen for benign og malign neoplasia. Forskrivende

lege refereres til Increlex<sup>®</sup> doseringsveileder for ytterligere informasjon om kalkulering av korrekt dose til hver pasient i henhold til pasientens vekt.

- Injeksjonsstedet må varieres for hver injeksjon, for å unngå lipohypertrofi på injeksjonsstedet.
- Increlex<sup>®</sup> skal alltid administreres rett før eller rett etter et måltid for å unngå hypoglykemiske episoder (som kan oppstå i oppstartsfasen av behandlingen, men som avtar ved fortsatt behandling<sup>1</sup>). Symptomatisk hypoglykemi har generelt vist seg å kunne unngås når Increlex<sup>®</sup> blir administrert like før eller like etter et måltid eller en matbit.
- Pasienter og foreldre/omsorgspersoner skal informeres om hvordan symptomer og tegn på hypoglykemi gjenkjennes og hvordan hypoglykemi kan unngås<sup>2</sup>. De skal også instrueres i hvordan alvorlig hypoglykemi behandles dersom dette skulle oppstå (f.eks. injeksjon med glukagon).
- Overvåking av preprandial glukose anbefales ved oppstart av behandlingen og fram til en godt tolerert dose er fastslått. Hvis hyppige symptomer på hypoglykemi og/eller alvorlig hypoglykemi oppstår, skal overvåking av blodsukker fortsette uavhengig av preprandial tilstand og, hvis mulig, når symptomer på hypoglykemi oppstår.
- Dersom pasienten ikke er i stand til å spise, skal Increlex<sup>®</sup> ikke gis. Dosen av Increlex<sup>®</sup> skal aldri økes for å erstatte en eller flere utelatte doser.

## Sikkerhet

### Benigne og maligne neoplasier<sup>3</sup>

På grunn av økt risiko for benigne og maligne neoplasier ved bruk av Increlex<sup>®</sup>, er bruk kontraindisert hos pasienter med aktiv eller mistenkt neoplasi eller tilstander eller sykehistorie med økt risiko for benign eller malign neoplasi.

Etter markedsføring har det vært rapportert både benigne og maligne neoplasier hos barn og ungdom behandlet med Increlex<sup>®</sup>. Disse tilfellene omfattet variasjoner av ulike maligniteter, inkludert sjeldne maligniteter vanligvis ikke sett hos barn. Den økte risikoen for neoplasier kan være høyere hos pasienter som blir behandlet med Increlex<sup>®</sup> utenfor godkjent indikasjon eller i høyere doser enn det som er anbefalt. Nåværende kunnskap om biologien til IGF-1, antyder at IGF-1 spiller en rolle i maligniteter i alle organer og vev. Leger bør derfor være oppmerksomme på eventuelle symptomer på potensiell malignitet.

I tillegg skal foreldre være opplært i tegn og symptomer på neoplasier. Dette vil øke sannsynligheten for at utvikling av neoplasier oppdages raskt og at legehjelp oppsøkes så fort som mulig.

### Hypoglykemiske effekter

Increlex<sup>®</sup> skal administreres rett før eller etter et måltid eller en matbit, da det kan ha insulinlignende hypoglykemiske effekter. Særlig forsiktighet bør utvises hos små barn, barn som tidligere har hatt hypoglykemi og barn med uregelmessig matinntak.

Pasienter/omsorgspersoner bør unngå deltagelse i høyrisikoaktiviteter de første 2-3 timene etter dosering, spesielt ved oppstart av Increlex<sup>®</sup>-behandlingen, inntil en godt tolerert Increlex<sup>®</sup>-dose er etablert<sup>3</sup>. Hvis en person med alvorlig hypoglykemi er bevisstløs eller av annen grunn ikke kan innta mat på normal måte, kan det være nødvendig å injisere glukagon. Personer som tidligere har hatt alvorlig hypoglykemi bør ha glukagon tilgjengelig. Ved førstegangs forskrivning bør legen gi foreldre opplæring vedrørende tegn, symptomer og behandling av hypoglykemi, inkludert injeksjon av glukagon.

Dosereduksjon av insulin og/eller andre hypoglykemiske legemidler kan være nødvendig hos diabetespasienter som bruker Increlex<sup>®</sup>.

#### Kardiovaskulære avvik

Ekkokardiogram anbefales hos alle pasienter før oppstart av behandling med Increlex<sup>®</sup>. Ekkokardiogram bør også utføres hos pasienter som avslutter behandlingen. Pasienter med unormale ekkokardiografiske funn eller kardiovaskulære symptomer bør følges opp regelmessig med ekkokardiografiske undersøkelser.

#### Lymfatisk hypertrofi

På grunn av risiko for hypertrofi av lymfatisk vev (f.eks. tonsiller), bør pasientens ører, nese og svelg undersøkes regelmessig ved kliniske symptomer (f.eks. snorking, kronisk effusjon fra mellomøret), for å utelukke mulige komplikasjoner eller for å igangsette egnet behandling<sup>3</sup>.

#### Intrakraniell hypertensjon

På grunn av risiko for intrakraniell hypertensjon bør det foretas en rutinemessig funduskopi før behandlingsstart, regelmessig under behandlingen og ved forekomst av kliniske symptomer (f.eks. synsforstyrrelser, kraftig og vedvarende hodepine, kvalme og/eller oppkast)<sup>3</sup>.

#### Glidning av femurhodets epifyseskive (Epifysiolysis capitis femoris, SCFE) og progresjon av skoliose

Glidning av femurhodets epifyseskive (som potensielt kan føre til avaskulær nekrose) og progresjon av skoliose kan forekomme hos pasienter som opplever rask vekst. Hvis kliniske symptomer som halting, smerter i hofter eller knær oppstår, bør disse tilstandene overvåkes under Increlex<sup>®</sup>-behandlingen<sup>3</sup>.

#### Overfølsomhet

Tilfeller av overfølsomhet, urtikaria, kløe og erytem er rapportert hos pasienter som behandles med Increlex<sup>®</sup>, både som systemiske og/eller lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Et lite antall tilfeller som antydnet anafylaksi og som krevde sykehusinnleggelse er rapportert. Pasienter og foreldre/omsorgspersoner skal informeres om at slike reaksjoner kan oppstå, og at behandlingen skal avbrytes og medisinsk hjelp oppsøkes umiddelbart hvis en systemisk allergisk reaksjon inntreffer<sup>3</sup>.

Som for alle legemidler som inneholder proteiner, kan enkelte pasienter utvikle antistoffer mot Increlex<sup>®</sup>. Hemmet vekst på grunn av utvikling av antistoffer er ikke observert i kliniske

studier. Personer som får allergiske reaksjoner mot injisert IGF-1, som har uventede høye blodverdier av IGF-1 etter injeksjon eller som av uidentifisert årsak ikke utviser en vekstrespons, kan ha en antistoffrespons på injisert IGF-1. Dette kan henholdsvis skyldes produksjon av anti-IGF-1 IgE, bindende antistoffer eller nøytraliserende antistoffer. I slike tilfeller bør antistofftesting vurderes<sup>4</sup>. Se vedlegg 1 ved behov for detaljer om hvordan antistofftesting kan utføres.

Increlex<sup>®</sup> inneholder 9 mg/ml benzylalkohol som konserveringsmiddel. Benzylalkohol kan forårsake forgiftningsreaksjoner og anafylaktoide reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år.

Increlex<sup>®</sup> er ikke anbefalt til barn under 2 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt i denne pasientgruppen.

Overdosering kan føre til suprafysiologiske IGF-1-nivåer og kan øke risikoen for benigne og maligne neoplasier. Derfor bør ikke maksimal daglig dose overskrides. I tilfeller av akutte eller kroniske overdoser må Increlex<sup>®</sup> seponeres øyeblikkelig. Dersom behandling med Increlex<sup>®</sup> gjenopptas, skal dosen ikke overskride anbefalt daglig dose.

▼ Increlex<sup>®</sup> er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema)

### Referanser

1. Backeljauw PF, Underwood LE. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1504-1510.
2. Backeljauw PF, Chernausek SD. Treatment of Insulin-Like Growth Factor Deficiency with IGF-1: Studies in Humans. Horm Res 2006; 65 (Suppl 1): 21-27.
3. Increlex preparatomtale.
4. EMEA/H/C/704/SOB 001.7

Se oppdatert preparatomtale (SPC) og opplæringsmateriell på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **VEDLEGG 1**

(Informasjon til forskrivende lege)

## INCRELEX ANTISTOFFTESTING

### 1. Prosedyre som skal følges av lege ved anmodning om antistofftesting:

Personer som får allergiske reaksjoner mot injisert IGF-1, som har uventede høye blodverdier av IGF-1 etter injeksjon eller som av uidentifisert årsak ikke utviser en vekstrespons, kan ha en antistoffrespons på injisert IGF-1. Dette kan henholdsvis skyldes produksjon av anti-IGF-1 IgE, bindende antistoffer eller nøytraliserende antistoffer.

I slike tilfeller bør antistofftesting vurderes. For detaljer om hvordan antistofftesting kan gjennomføres, følg beskrevet prosedyre nedenfor:

- Behandlende lege bes om å henvende forespørselen til [Increlex.antibodies@ipsen.com](mailto:Increlex.antibodies@ipsen.com), med beskrivelse av medisinsk begrunnelse for antistofftesting.
- Ansvarlig representant fra Ipsen informerer laboratoriet hvor analysene er validert om forsendelse og vil avtale:
  - antall prøver som skal testes,
  - hvor lang tid analysene beregnes å ta,
  - matrikstype (enten serum eller plasma) og volum,
  - prosedyre for prøvetaking, identifisering og lagring,
  - hvordan prøvene skal sendes (fraktfirma, temperatur og adresse),
  - kostnader for tester og tilhørende tjenester.Ipsen vil ikke være involvert i prøveinnsamling eller belastes for kostnadene av analysene eller for frakt.
- Ansvarlig representant fra Ipsen vil videreformidle all nødvendig informasjon til forskrivende lege.
- Forskrivende lege vil instruere pasienten om hvor blodprøver til antistofftesting skal tas (sykehus eller eksternt biologisk laboratorium), **leverer ut informasjon om sykehuset eller det eksterne biologiske laboratoriet med henvisningen** og informerer pasienten om at Ipsen ikke står ansvarlig for kostnader relatert til antistofftestingen.
- Sykehuset eller det eksterne laboratoriet sender deretter prøvene til testlaboratoriet i henhold til fraktbetingelser angitt av testlaboratoriet.

### 2. Strategi som følges for vurdering av bindende antistoff, nøytraliserende antistoff og IgE

#### 2.1 Testing for bindende antistoffer (ved høye sirkulerende nivåer av IGF-1 etter injeksjon)

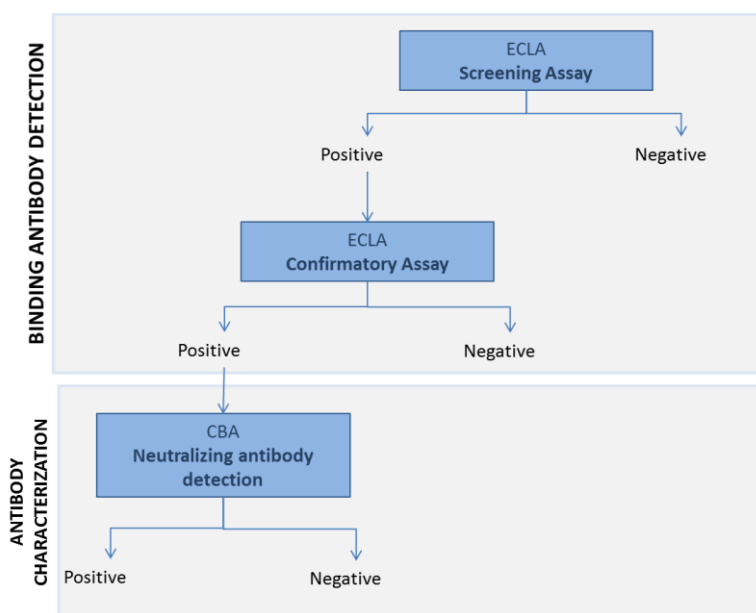
Ansvarlig laboratorium for bindende antistoffanalyse er KYMOS PHARMA SERVICES i Spania. Kontaktinformasjon finnes i vedlegg 2.

Som anbefalt av EMA [1] og FDA [2], brukes en flertrinns tilnærming (se Figur 1). Kort fortalt gjennomgår blodprøver først en ECLA-screening (ElectroChemiluminescent Assay) for å detektere IGF-1-bindende antistoffer. Positive prøver vil gjennomgå en bekreftende ECLA. Prøver som bekreftes positive i både screening og bekreftende ECLA vil konstateres som positive for bindende antistoff, og antistofftiter vil fastslås for å definere hvor stor immunresponsen er. Bare prøver som er positive for bindende antistoffer blir videre undersøkt for nøytraliserende antistoffer.

## 2.2 Testing for nøytraliserende antistoffer (ved dårlig eller manglende effekt)

Ansvarlig laboratorium for nøytraliserende antistoffanalyse er **SGS France, Life Services** i Frankrike. Kontaktinformasjon finnes i vedlegg 2.

Siden alle nøytraliserende antistoffer er bindende antistoffer, vil første steg i den nøytraliserende antistoffanalysen være å detektere IGF-1-bindende antistoffer (se Figur 1). Prøver som bekreftes positive i både screening og bekreftende ECLA vil konstateres som positive for bindende antistoffer, og kan analyseres for tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer via et cellebasert assay (CBA).



**Figur 1: Flertrinns tilnærming til antistofftesting**

## 2.3 Anti-IGF-1 IgE (ved overfølsomhetsreaksjoner)

Ansvarlig laboratorium for anti-IGF-1 IgE-analyse er Bioagilytix i Tyskland. Kontaktinformasjon finnes i vedlegg 2.

Ved tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner relatert til Increlex® vil prøvene bli testet direkte for tilstedeværelse av anti-IGF-1 IgE ved bruk av en ImmunoCAP-analyse.

## REFERANSER

[1] The European Medicines Agency (EMA) (2007). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Ref. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 (2007).

[2] Food and Drug Administration (FDA) (2009). Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Draft Guidance (December 2009).



## **VEDLEGG 2**

(Informasjon til sykehus eller eksternt biologisk laboratorium)

## INCRELEX ANTISTOFFTESTING UTFØRES ETTER HENVISNING

### 1. Kontaktinformasjon til laboratorier

#### 1.1 Bindende anti-IGF-1 antistoffer (høye nivåer av sirkulerende IGF-1)

***Kymos Pharma Services S.L.***

Adresse: *Parc Tecnològic del Vallès.  
Ronda Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès.  
Barcelona - Spania*

Telefon: +34 935 481 848

Nettadresse: [www.kymos.com](http://www.kymos.com)

#### 1.2 Nøytraliserende anti-IGF-1 antistoffer (dårlig/manglende effekt)

***SGS France, Life Services.***

Adresse: *90 Avenue des Hauts de la Chaume BP. 28  
86281 Saint-Benoît Cedex – Frankrike*

Telefon: +33 5 49 57 04 04

Nettadresse: [www.sgs.com/en/life-sciences](http://www.sgs.com/en/life-sciences)

#### 1.3 Anti-IGF-1 IgE (overfølsomhetsreaksjon)

***BIOAGILYTIX Europe GmbH***

Adresse: *Lademannbogen 10  
22339 Hamburg - Tyskland*

Telefon: +49 405 267 790

Nettadresse: [www.bioagilytix.com](http://www.bioagilytix.com)

### 2. Innsamling og identifisering av biologiske prøver (bekreftes av [Increlex.antibodies@ipsen.com](mailto:Increlex.antibodies@ipsen.com))

2 ml fullblodsprøve tas 1-2 timer før neste injeksjon med Increlex® dersom pasienten fremdeles er under behandling. Blodprøver tas med serumrør som inneholder koagulasjonsaktivator. Hver prøve skal stå i romtemperatur i 30 minutter (maks 60 minutter) før de sentrifugeres i 10 minutter ved 1800 g og +4 °C. Serumet overføres til cryotuber (f.eks. Nunc™ tube): 2 alikvoter, ca. 500 µl serum per alikvot, og lagres umiddelbart ved -22 ±4 °C. Prøvene merkes korrekt med pasientens initialer (3 første bokstaver i etternavnet), fødselsdato, kjønn, dato og tidspunkt for blodprøvetaking og navn på behandlende lege, sykehus/laboratorium og land.

### 3. Fraktbetingelser (bekreftes av [Increlex.antibodies@ipsen.com](mailto:Increlex.antibodies@ipsen.com))

Serumprøvene sendes til testlaboratorium på tørris via et globalt fraktselskap (f.eks. anbefales det å bruke World Courier) som har informasjon om spesifikke fraktbetingelser for korrekt forsendelse fra ethvert land/område.