

▼ Increlex®

mekasermin

Information till läkare om Increlex®

Detta är ett informationsdokument i enlighet med marknadsföringstillståndet för Increlex®.

En länk till gällande förskrivarinformation finns på baksidan.

Detta utbildningsmaterial är viktigt för att säkerställa en säker och effektiv användning av produkten och lämplig hantering av viktiga risker. Läs därför noggrant igenom detta material före förskrivning/dispensering/administrering av produkten.

Increlex® - behandling för patienter med svår primär IGF-1-brist

- Increlex® är en rekombinant human insulinliknande tillväxtfaktor-1 (rhIGF-1), med en molekylstruktur som är identisk med endogen human IGF-1.
- En diagnostiserad svår primär IGF-1-brist innefattar patienter med låga IGF-1-nivåer till följd av en okänslighet för tillväxthormon (GH) associerad med mutationer i GH-receptorn, post GH-signalväg eller IGF-1-gendefekter. SPIGFD-patienter har inte GH-brist och de kan därför inte förväntas svara tillfredsställande på exogen GH-behandling.
- Indikationen för Increlex® är långtidsbehandling av tillväxtstörningar hos barn och ungdomar från 2 till 18 år med bekräftad svår primär IGF-1-brist.

I Europa definieras svår primär IGF-1-brist genom:

- Standardavvikelsepoäng < -3,0 i längd och
- Basala IGF-1-nivåer under 2,5 percentilen för ålder och kön och
- Normal nivå av tillväxthormon (GH)
- Uteslutande av sekundära former av IGF-1-brist, såsom undernäring, hypopituitarism, hypotyroidism eller kronisk behandling med farmakologiska doser av antiinflammatoriska steroider

Administrering

- Increlex® är en injektionsvätska, lösning, som levereras i injektionsflaskor med 40 mg mekasermin (10 mg/ml).
- Rekommenderad startdos är 0,04 mg/kg två gånger dagligen givet som subkutan injektion. Om behandlingen tolereras väl i minst en vecka kan dosen höjas med 0,04 mg/kg per dos till maximalt 0,12 mg/kg två gånger dagligen och ska inte överskridas då det kan öka risken för benign och malign neoplasia. Förskrivare hänvisas till Increlex® doseringsanvisning för ytterligare information gällande beräkning av korrekt dos för varje patient baserat på patientens vikt.
- Injektionsställe måste bytas mellan varje administrering för att undvika lipohypertrofi vid injektionsstället.

- Increlex[®] ska alltid administreras strax före eller direkt efter en måltid för att förhindra hypoglykemiska episoder (som kan inträffa i början av behandlingen, för att sedan avta vid fortsatt behandling)¹. Symptomgivande hypoglykemi kan vanligen undvikas om Increlex[®] administreras strax före eller direkt efter en måltid eller ett mellanmål.
- Patienter och deras föräldrar/vårdnadshavare bör informeras om hur de identifierar hypoglykemi och hur detta kan förebyggas². De bör även få instruktioner om hur svår hypoglykemi ska behandlas om detta inträffar (t.ex. injektion av glukagon).
- Glukosövervakning före måltid, rekommenderas vid behandlingsstart och tills en väl tolererad dos har fastställts. Om frekventa symtom på hypoglykemi eller svår hypoglykemi uppträder, ska blodsockerövervakningen fortsätta, oavsett tillstånd före måltiden, och om möjligt även vid hypoglykemiska symtom.
- Increlex[®] ska inte ges om patienten av någon anledning inte kan äta. Dosen av Increlex[®] ska inte ökas för att kompensera för en eller flera uteblivna doser.

Säkerhet

Benign och malign neoplas³

På grund av den ökade risken för benigna och maligna neoplasier vid användning av Increlex[®] är Increlex[®] kontraindicerat hos patienter med aktiv eller misstänkt neoplas³ eller med något tillstånd eller en sjukdomshistoria som ökar risken för benign eller malign neoplas³.

Efter att Increlex[®] blev tillgängligt på marknaden har fall av benigna och maligna neoplasier observerats hos barn och ungdomar som fått behandling med Increlex[®].

Dessa fall representerade en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligtvis inte ses hos barn. Risken för att utveckla neoplasier kan vara högre hos patienter som får Increlex[®] utanför godkänd indikation eller vid doser som är högre än de rekommenderade. Den kunskap som finns idag om biologin hos IGF-1 pekar på att IGF-1 spelar en roll i maligniteter i alla organ och vävnader. Läkare bör därför vara vaksamma på alla symtom på potentiell malignitet.

Utöver detta bör föräldrar utbildas i tecken och symtom på neoplas³. Detta för att öka sannolikheten för att eventuell neoplas³utveckling upptäcks snabbt och att läkarvård kan sökas så snart som möjligt.

Hypoglykemiska effekter

Increlex[®] ska administreras strax före eller direkt efter en måltid eller ett mellanmål eftersom det kan ha insulinliknande hypoglykemiska effekter. Särskild noggrannhet är viktigt vid administrering till små barn, barn med en anamnes på hypoglykemi och barn med oregelbundet matintag.

Patienter/vårdnadshavare bör undvika kraftig fysisk aktivitet 2–3 timmar efter dosering, framförallt i början av Increlex[®]-behandlingen tills en vältolererad dos av Increlex[®] har fastställts.³ Om en person med svår hypoglykemi blir medvetslös eller av annan anledning inte kan inta mat på vanligt sätt, kan en injektion av glukagon krävas. Personer med en anamnes med svår hypoglykemi ska ha glukagon tillgängligt. Vid den initiala förskrivningen ska läkaren informera föräldrarna om symtom på och behandling av hypoglykemi, inklusive injektion av glukagon.

Dosen av insulin och/eller andra hypoglykemiska läkemedel kan behöva minskas för diabetespatienter som använder Increlex®.

Kardiovaskulära avvikelser

Ekokardiogram (EKG) rekommenderas före behandlingsstart med Increlex® hos alla patienter. Patienter som avslutar behandling ska också undersökas med ekokardiogram. Patienter med avvikande ekokardiogram eller kardiovaskulära symtom ska följas regelbundet med ekokardiogram.

Hypertrofi av lymfkörtlar

Till följd av risken för hypertrofi av lymfkörtelvävnad (t.ex. tonsillerna), ska patientens öron, näsa och hals undersökas regelbundet för att utesluta eventuella komplikationer eller för att påbörja lämplig behandling vid uppkomst av kliniska symtom (t.ex. snarkning, kronisk vätskeansamling i mellanörat)³.

Intrakraniell hypertension

Till följd av risken för intrakraniell hypertension (IH) bör en oftalmoskopisk undersökning utföras innan behandling påbörjas, regelbundet under behandlingen samt vid förekomst av kliniska symtom (t.ex. synförändringar, svår bestående huvudvärk, illamående och/eller kräkning)³.

Förskjutning i övre femurepifys och försämring av skolios

Förskjutning i den övre femurepifys (som potentiellt kan leda till avaskulär nekros) samt försämring av skolios kan förekomma hos patienter som genomgår snabb tillväxt. Dessa tillstånd bör övervakas under behandling med Increlex® om kliniska symtom såsom helta, höft- eller knäsmärta uppträder³.

Överkänslighet

Fall av överkänslighet, nässelfeber, klåda och erytem har rapporterats hos patienter som behandlats med Increlex®, både som systemiska reaktioner och/eller reaktioner vid injektionsstället. Ett fåtal fall indikerande anafylaxi vilka krävde sjukhusvård har rapporterats. Patienter och föräldrar/vårdnadshavare ska informeras om att sådana reaktioner kan förekomma och att om en systemisk allergisk reaktion inträffar så ska behandlingen avbrytas och medicinsk vård omedelbart uppsökas³.

Antikroppar

I likhet med alla proteininnehållande läkemedel kan vissa patienter utveckla antikroppar mot Increlex®. Ingen minskad tillväxt noterades i kliniska studier som en följd av antikropsutveckling. Personer med allergiska reaktioner mot injicerat IGF-1 som får oväntat höga nivåer av IGF-1 i blod efter injektion av IGF-1 eller som inte uppvisar ett tillväxtsvar, utan någon identifierad orsak, kan ha utvecklat ett antikroppssvar på injicerat IGF-1. Detta kan vara en följd av utveckling av anti-IGF-1 IgE, persisterande antikroppar eller neutraliserande antikroppar. I sådana fall bör antikroppstestning övervägas⁴. Vid behov, se Appendix 1 om information hur antikroppstestning kan utföras.

Increlex® innehåller 9 mg/ml bensylalkohol som konserveringsmedel. Bensylalkohol kan orsaka toxiska och anafylaktoida reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder.

Increlex® rekommenderas inte till barn under 2 år på grund av avsaknad av data om säkerhet och effekt i denna patientgrupp.

Överdoserings kan leda till suprafysiologiska IGF-1-nivåer och kan öka risken för benign och malign neoplasi. Därför bör den maximala dagliga dosen inte överskridas. Vid akut eller kronisk överdos måste Increlex[®] avbrytas omedelbart. Om behandling med Increlex[®] återupptas bör dosen inte överskrida den rekommenderade dagliga dosen.

▼ Increlex[®] är föremål för utökad övervakning som ett villkor för dess marknadsföringstillstånd i Europa. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Du kan rapportera biverkningar direkt till din nationella läkemedelsmyndighet genom att använda det nationella rapporteringssystem som finns i ditt land. Information om hur du går tillväga finns i produktinformationen för Increlex[®] och på din läkemedelsmyndighets hemsida.

Referenser

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): 21-27.
3. Increlex[®] SmPC.
4. EMEA/H/C/704/SOB 001.7

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

http://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20060209000014&docType=6&focus=tab_produktresumee&autoScroll=true&scrollPosition=0&scrollPosition=0

APPENDIX 1
(Information för läkare)

INCRELEX ANTIKROPPSTESTNING

1. Procedur att följa för läkare vid behov av antikroppstestning:

Personer med allergiska reaktioner mot injicerat IGF-1, som får oväntat höga IGF-1 värden i blod efter injektion av IGF-1 eller som inte uppvisar ett tillväxtsvar, utan någon identifierad orsak, kan ha utvecklat ett antikroppssvar på injicerat IGF-1. Detta kan vara en följd av utveckling av anti-IGF-1 IgE, persisterande antikroppar respektive neutraliserande antikroppar. I sådana fall bör antikroppstestning övervägas. Vid behov, följ processen som beskrivs nedan för information om hur antikroppstestning kan utföras:

- Läkare ska skicka sin förfrågan direkt till increlex.antibodies@esteve.com och förklara den medicinska anledningen till antikroppstestningen.
- Den ansvariga Esteve-representanten informerar laboratoriet där analysen har validerats om leveransen och komma överens om:
 - antalet prov som ska testas,
 - den ungefärliga tidslinjen för dessa analyser,
 - typ av matrix (antingen serum) och volym,
 - procedur för provinsamling, identifiering och förvaring,
 - hur proverna ska transporteras (kurir, temperatur och adress),
 - kostnaderna i samband med dessa tester och tjänster,

För samtliga fall gäller att Esteve aldrig är involverad i provinsamling, ej heller står för kostnaderna för dessa analyser eller för transporten.

- Den ansvariga Esteve-representanten vidareförmedlar all nödvändig information till läkaren.
- Läkaren förklarar för patienten var patienten ska gå för att lämna blod för antikroppstestning (sjukhus eller biologiskt laboratorium) och informera patienten om att Esteve inte kommer att ta hand om relaterade kostnader.
- Sjukhuset eller det externa biologiska laboratoriet skickar sedan proverna till laboratoriet som utför testerna enligt de transportvillkor som angivits av laboratoriet som utför testerna.

2. Strategi som ska följas för analys av bindande antikroppar, neutraliserande antikroppar och IgE-utredning

2.1 *Test av bindande/persisterande antikroppar (vid höga cirkulerande nivåer av IGF-1 efter injektion)*

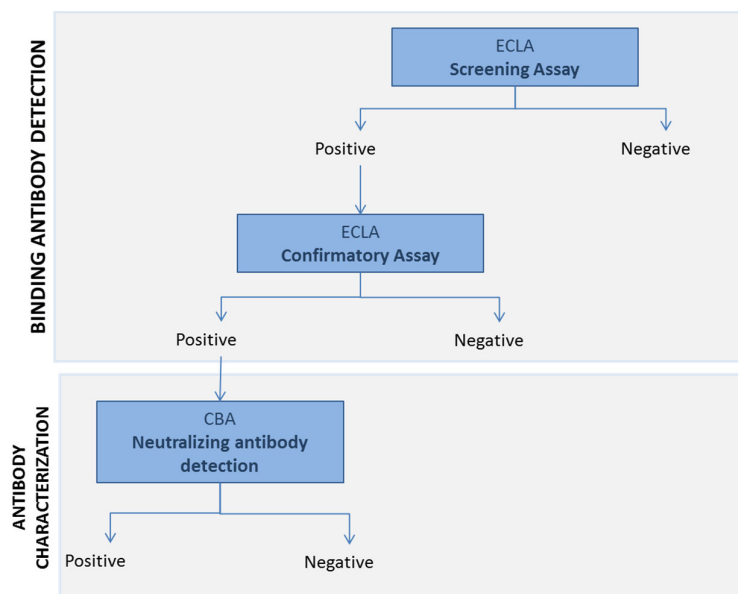
Laboratoriet som ansvarar för utredning av bindande/persisterande antikroppar är KYMOS S.L. som finns i Spanien. Kontaktinformation finns i Appendix 2.

En stegvis metod kommer att användas i enlighet med vad som rekommenderas av EMA [1] och FDA [2] (se Figur 1). I korthet, serumprov som samlats in kommer först att genomgå en screening ECLA (ElectroChemiluminescent Assay) för detektion av antikroppar som binder till IGF-1. Prover som får positivt resultat vid screeninganalysen går vidare till en bekräftande ECLA-analys. Prover som har bekräftats vara positiva i både screening- och bekräftande ECLA-analysen kommer att anges som Positiv för bindande/persisterande antikroppar och antikroppstiter kommer att fastställas för att definiera omfattningen av immunresponsen. Endast positiva prover för bindande antikroppar kunde vidare bedömas ytterligare för neutraliserande antikropp.

2.2 Test av neutraliserande antikroppar (vid dålig effekt/avsaknad av effekt)

Laboratoriet som är ansvarigt för utredning av neutraliserande antikroppar är SGS France, Life Services som finns i Frankrike. Kontaktinformation finns i Appendix 2.

I pre-screeningsyfte är första steget i utredningen av neutraliserande antikroppar detektion av antikroppar som binder till IGF-1 eftersom alla neutraliserande antikroppar är bindande antikroppar (se Figur 1). Bekräftade positiva prover i både screening- och bekräftande ECLA-analys kommer att anges vara positiva för bindande/persisterande antikroppar och kan karakteriseras genom förekomst av neutraliserande antikroppar vid cellbaserad analys (CBA).



Figur 1: Stegvis metod vid antikroppstesting

2.3 Anti-IGF-1 IgE (vid överkänslighetsreaktion)

Laboratoriet som är ansvarigt för anti-IGF-1 IgE-testning är Bioagilytix som finns i Tyskland. Kontaktinformation finns i Appendix 2.

Vid överkänslighetsreaktioner relaterade till Increlex® testas prover direkt med avseende på förekomst av anti-IGF-1 IgE med hjälp av ImmunoCAP-analys.

REFERENSER

[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).

APPENDIX 2

(Information för sjukhus eller externt biologiskt laboratorium)

INFORMATION OM INCRELEX ANTIKROPPSTESTNING

ATT LÄMNAS TILLSAMMANS MED ORDINATION

1. Kontaktinformation till laboratorium

1.1 Bindande/persisterande anti-IGF-1 antikroppar (höga nivåer av cirkulerande IGF-1)

Kymos S.L.

*Adress: Parc Tecnològic del Vallès.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès.
Barcelona. Spanien
Telefon: +34 935 481 848
Hemsida: www.kymos.com*

1.2 Neutraliserande Anti-IGF-1 Antikroppar (dålig effekt/avsaknas av effekt)

SGS France, Life Services.

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

Telefon: +33 5 49 57 04 04

Fr.saint-benoit.sales@sgs.com

Hemsida: www.sgs.com/en/life-sciences

1.3 Anti-IGF-1 IgE (överkänslighetsreaktion)

BIOAGILYTIX Europe GmbH

*Adress: Lademannbogen 10
22339 Hamburg, Tyskland
Telefon: +49 405 267 790
Hemsida: www.bioagilytix.com*

2. Insamling av biologiska prover och identifiering (ska bekräftas av increlex.antibodies@esteve.com)

2 ml prov helblod tas 1–2 timmar före en ny Increlex®-injektion om patienten fortfarande behandlas. Blodprover samlas upp i provrör med serum-koagulationsaktivator. Varje prov förvaras i rumstemperatur i 30 minuter (max 60 minuter) och centrifugeras i 10 minuter i 1800g vid +4°C. Serumet tas bort och förs över till kryorör (t.ex. Nunc™ vial): 2 alikvot - ungefär 500 µl serum per alikvot och ska omgående förvaras vid -22 ±4 °C.

Dessa prover ska märkas på ett korrekt sätt med patientens initialer (3 första bokstäverna på efternamnet), patientens födelsedatum, patientens kön, datum och tid för blodprovstagning samt läkarens namn, sjukhus/laboratorium och land.

3. Transporbetingelser (ska bekräftas av increlex.antibodies@esteve.com)

Serumproverna kommer att sändas i torr is till testningslaboratoriet med global kurir (t.ex. rekommendation att använda World Courier) som kan informera om specifika krav för korrekt sändning från alla länder/regioner.