

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 10 mg de mécasermine*.

Chaque flacon de 4 ml contient 40 mg de mécasermine*.

*La mécasermine est un facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) dérivé de l'ADN recombinant, produit dans *Escherichia coli*.

Excipient à effet notoire :

Un ml contient 9 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Liquide incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescent.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) confirmé.

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart type (SDS) de la taille $\leq -3,0$ et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^{ème} centile pour l'âge et le sexe, et
- GH en suffisance
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, un hypopituitarisme, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère inclut des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission du signal post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Dans certains cas, le médecin peut, si nécessaire, effectuer un test de génération de l'IGF-1 pour aider au diagnostic.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la mécasermine doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

Posologie

La posologie doit être adaptée à chaque patient. La dose initiale recommandée est de 0,04 mg/kg de poids corporel de mécasermine par injection sous-cutanée biquotidienne. Si aucun effet indésirable significatif ne se produit pendant au moins une semaine, la dose peut alors être augmentée par tranches de 0,04 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour. Des doses biquotidiennes de 0,12 mg/kg ne doivent pas être dépassées car cela pourrait augmenter le risque de néoplasie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Si la dose recommandée n'est pas bien tolérée par le patient, un traitement à une posologie inférieure peut être envisagé. L'efficacité du traitement doit être évaluée par la vitesse de croissance. La posologie la plus faible ayant permis une augmentation significative de la croissance chez un patient est de 0,04 mg/kg deux fois par jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la mécasermine chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Il existe des données limitées concernant la pharmacocinétique de la mécasermine chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique, dans cette population spécifique de patients atteints d'IGFD primaire sévère. Il est recommandé que la dose soit adaptée pour chaque patient comme décrit dans la rubrique posologie

Insuffisance rénale

Il existe des données limitées concernant la pharmacocinétique de la mécasermine chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, dans cette population spécifique de patients atteints d'IGFD primaire sévère. Il est recommandé que la dose soit adaptée pour chaque patient comme décrit dans la rubrique posologie

Mode d'administration

INCRELEX doit être administré par injection sous-cutanée peu de temps avant ou après un repas ou une collation. En cas d'hypoglycémie survenant aux doses recommandées et en dépit d'une prise d'aliments adaptée, la dose devra être réduite. Si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter, quelle qu'en soit la raison, la prise de ce médicament doit être suspendue. En aucun cas la dose de mécasermine ne doit être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou de plusieurs doses.

Une surveillance glycémique préprandiale est recommandée à l'initiation du traitement et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée soit établie. Si des symptômes fréquents d'hypoglycémie ou d'hypoglycémie sévère surviennent, la surveillance glycémique doit être poursuivie indépendamment de l'état préprandial et, si possible, **en cas de symptômes d'hypoglycémie**.

La dose de mécasermine ne doit jamais être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou plusieurs doses.

Il convient d'alterner les sites d'injection à chaque administration pour contribuer à la prévention d'une lipohypertrophie.

INCRELEX ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La solution doit être limpide immédiatement après sa sortie du réfrigérateur. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

INCRELEX doit être injecté à l'aide d'aiguilles et de seringues stériles à usage unique. La contenance des seringues doit être assez faible pour permettre une précision suffisante lors du prélèvement de la dose prescrite dans le flacon.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

INCRELEX est contre-indiqué chez les enfants et adolescents ayant une néoplasie active ou suspectée, ou toute affection ou antécédent augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne.

Le traitement doit être interrompu si des signes de néoplasie apparaissent.

En raison de la présence d'alcool benzylique, INCRELEX ne doit être administré ni aux prématurés ni aux nouveau-nés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs bénignes et malignes

Le risque de néoplasie bénigne et maligne est accru chez les enfants et adolescents traités par INCRELEX, du fait que l'IGF-1 joue un rôle dans l'apparition et la progression des tumeurs bénignes et malignes.

Après la mise sur le marché, des cas de tumeurs bénignes et malignes ont été signalés chez des enfants et adolescents traités par INCRELEX. Ces cas correspondaient à différents types de tumeurs malignes et comprenaient des tumeurs malignes rares qui n'étaient habituellement pas observées chez les enfants (voir rubrique 4.8). Le risque de néoplasie peut être plus élevé chez les patients traités par INCRELEX pour des indications non approuvées ou à des doses supérieures aux doses recommandées. Les connaissances actuelles sur la biologie de l'IGF-1 suggèrent que l'IGF-1 joue un rôle dans le développement des tumeurs malignes de tous les organes et tissus. Les médecins doivent donc être vigilants concernant tout symptôme évocateur d'une tumeur maligne potentielle.

En cas d'apparition d'une néoplasie bénigne ou maligne, il faut interrompre définitivement le traitement par INCRELEX et consulter un médecin spécialiste.

La mécasermine ne constitue pas un substitut au traitement par hormone de croissance (GH).

La mécasermine ne doit pas être utilisée pour favoriser la croissance des patients dont les épiphyses sont soudées.

La mécasermine doit être administrée peu de temps avant ou après un repas ou une collation, car il peut avoir des effets hypoglycémisants identiques à ceux de l'insuline. Les jeunes enfants, les enfants ayant des antécédents d'hypoglycémie et ceux n'ayant pas une alimentation régulière doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les patients doivent éviter les activités à haut risque dans les 2 à 3 heures suivant l'administration, en particulier en début de traitement par la mécasermine, et jusqu'à ce qu'une dose bien tolérée ait pu être définie. Si un patient atteint d'hypoglycémie sévère est inconscient ou incapable d'ingérer normalement des aliments pour toute autre raison, une injection de glucagon pourra être nécessaire. Les sujets présentant des antécédents d'hypoglycémie sévère doivent conserver du glucagon à disposition. Lors de la prescription initiale, les médecins doivent apprendre aux parents à reconnaître les signes et symptômes de l'hypoglycémie, et à la traiter, y compris par injection de glucagon.

Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres médicaments hypoglycémisants chez les sujets diabétiques traités par ce médicament.

Il est recommandé de pratiquer une échographie cardiaque chez tous les patients avant de commencer le traitement par la mécasermine. Une échocardiographie devra également être réalisée lors de l'arrêt du traitement. Des échocardiographies devront être effectuées régulièrement pour surveiller l'état du patient si une échographie fait apparaître des résultats anormaux ou si des symptômes cardiovasculaires sont observés.

Des cas d'hypertrophie des tissus lymphoïdes (amygdales, par ex.) associée à des complications de type ronflements, apnée du sommeil et épanchement chronique de l'oreille moyenne ont été signalés lors de l'utilisation de ce médicament. Les patients doivent être examinés régulièrement et lors de l'apparition de symptômes cliniques afin d'écarter les complications de ce type ou d'entreprendre le traitement requis.

Des cas d'hypertension intracrânienne (HI) avec œdème papillaire, troubles de la vision, céphalées, nausées et/ou vomissements ont été signalés chez des patients traités par la mécasermine, comme lors des traitements par GH. Les signes et symptômes associés à l'HI ont régressé après arrêt du traitement. Il est recommandé de réaliser un examen du fond d'œil en début de traitement par la mécasermine, puis régulièrement pendant le traitement et en cas d'apparition de symptômes cliniques.

Une épiphysiolyse fémorale supérieure (*pouvant conduire à une nécrose avasculaire*) et l'aggravation d'une scoliose peuvent se produire lors d'une croissance rapide. Ces affections, ainsi que les autres symptômes et signes connus pour être associés au traitement par l'hormone de croissance en général, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par la mécasermine. Tout patient commençant à boiter ou se plaignant de douleurs à la hanche ou au genou doit être examiné.

Après la mise sur le marché, des cas de réactions d'hypersensibilité, d'urticaire, de prurit et d'érythème ont été rapportés chez des patients traités par INCRELEX. Il s'agissait de réactions systémiques et/ou locales au site d'injection. Quelques cas de réactions de type anaphylactique ont nécessité une hospitalisation. Les patients et leurs parents doivent être informés de la possibilité de telles réactions et de la nécessité, en cas de réactions allergiques systémiques, d'interrompre le traitement et de consulter rapidement un médecin.

Si après une année de traitement, le patient n'est pas répondeur, le traitement devra être réévalué.

Chez les sujets présentant des réactions allergiques à l'IGF-1 injecté, des concentrations sanguines en IGF-1 anormalement élevées après injection ou une absence de réponse (croissance), sans cause identifiée, il est possible qu'une réponse anticorps contre l'IGF-1 injecté ait été générée. Elle peut être due respectivement, à la production d'IgEs anti-IGF-1, d'anticorps maintenant le taux d'IgF-1, ou d'anticorps neutralisants. Dans ces cas, le dosage des anticorps devra être considéré.

Excipients

INCRELEX contient 9 mg/ml d'alcool benzylique, utilisé comme conservateur.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants de 3 ans ou moins.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il pourra être nécessaire de réduire les doses d'insuline et/ou des autres médicaments hypoglycémisants (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

Avant le traitement par la mécasermine, la réalisation d'un test de grossesse chez toutes les femmes en âge de procréer est recommandée pour s'assurer que la patiente n'est pas enceinte. Il est également recommandé que toutes les femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la mécasermine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

L'allaitement sous INCRELEX n'est pas recommandé, car il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la substance active dans le lait maternel.

Fécondité

La mécasermine a été testée dans une étude de tératogénicité chez le rat, sans effets sur le fœtus jusqu'à 16 mg / kg (20 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme en fonction de la surface corporelle) et dans une étude de tératogénicité chez le lapin, sans effets sur le fœtus à la dose de 0,5 mg / kg (2 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme en fonction de la surface corporelle). La mécasermine n'a pas d'effets sur la fertilité chez le rat recevant des doses intraveineuses de 0,25, 1 et 4 mg / jour (jusqu'à 4 fois l'exposition clinique à une dose maximale recommandée chez l'Homme basée sur l'aire sous la courbe [AUC]).

Les effets de la mécasermine sur l'enfant à naître n'ont pas été étudiés. Par conséquent, les informations médicales sont insuffisantes pour déterminer s'il existe des risques significatifs pour le fœtus. Il n'existe pas d'études avec la mécasermine chez les mères allaitantes. INCRELEX ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent. Un test de grossesse négatif et une contraception efficace sont nécessaires chez toutes les femmes pré-ménopausées recevant INCRELEX.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

INCRELEX peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, en cas d'épisode hypoglycémique. L'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les informations sur les effets indésirables proviennent d'études cliniques portant sur 413 patients au total atteints d'IGFD, dont 92 patients atteints d'IGFD primaire sévère. Des données ont également été recueillies après la commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques étaient les céphalées (44%), l'hypoglycémie (28%), les vomissements (26%) l'hypertrophie du site d'injection (17%), et les otites moyennes (17%).

Une hypertension intracrânienne/augmentation de la pression intracrânienne est survenue chez 4 (0,96%) des patients des essais cliniques et est survenue chez les sujets âgés de 7 à 9 ans naïfs au traitement.

Au cours des essais cliniques réalisés dans d'autres indications et totalisant environ 300 patients, des cas d'hypersensibilité locale et / ou systémique ont été rapportés chez 8% des patients. Des cas d'hypersensibilité systémique dont certains révélateurs d'anaphylaxie ont également été notifiés après la commercialisation. Des cas de réactions allergiques locales ont également été rapportés après la commercialisation.

Certains patients peuvent développer des anticorps à l'encontre de la mécasermine. Le développement d'anticorps n'a pas entraîné de ralentissement de la croissance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) et peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) survenus lors des essais cliniques. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les autres effets indésirables ont été identifiés lors de l'utilisation d'INCRELEX après l'obtention de son autorisation de mise sur marché. Ces réactions ont été notifiées spontanément à partir d'une population dont la taille n'est pas connue de façon certaine, il n'est donc pas possible d'estimer leur fréquence (fréquence indéterminée).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Evènements observés au cours des essais cliniques	Evènements observés après la commercialisation
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Fréquent</u> : Hypertrophie du thymus	
Affections du système immunitaire		<u>Fréquence indéterminée</u> : Hypersensibilité systémique (anaphylaxie, urticaire généralisée, angioedème, dyspnée) Réaction allergique locale au site d'injection (prurit, urticaire)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Très fréquent</u> : Hypoglycémie <u>Fréquent</u> : Convulsion, hypoglycémique, hyperglycémie	
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> : Dépression, nervosité	
Affections du système nerveux	<u>Très fréquent</u> : Céphalées <u>Fréquent</u> : Convulsions, sensations vertigineuses, tremblement <u>Peu fréquent</u> : Hypertension intracrânienne bénigne	
Affections oculaires	<u>Fréquent</u> : Œdème papillaire,	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Très fréquent</u> : Otite moyenne <u>Fréquent</u> : Hypoacousie douleur auriculaire, effusion de l'oreille moyenne	
Affections cardiaques	<u>Fréquent</u> : Souffle cardiaque, tachycardie <u>Peu fréquent</u> : Cardiomégalie, hypertrophie ventriculaire, insuffisance mitrale, insuffisance tricuspide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Fréquent</u> : Apnée du sommeil, hypertrophie des végétations adénoïdes, hypertrophie amygdalienne, ronflement	
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> : Vomissement, douleur dans le haut de l'abdomen <u>Fréquent</u> : Douleur abdominale	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	<u>Fréquent</u> : Hypertrophie cutanée, texture capillaire anormale	<u>Fréquence indéterminée</u> : alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Très fréquent</u> : Arthralgie, douleur des extrémités <u>Fréquent</u> : Scoliose, myalgie	
Tumeurs bénignes, malignes, non spécifiées (incluant les kystes et les polypes)	<u>Fréquent</u> : Naevus mélanocytaire	<u>Fréquence indéterminée</u> : tumeurs bénignes et malignes
Affections des organes de reproduction et des seins	<u>Fréquent</u> : Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> : Hypertrophie au site d'injection, hématome au site d'injection <u>Fréquent</u> : Douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, hématome au site d'injection, érythème au site d'injection, induration au site d'injection, hémorragie au site d'injection, irritation au site d'injection. <u>Peu fréquent</u> : Rash au site d'injection, gonflement au site d'injection, lipohypertrophie	
Investigations	<u>Peu fréquent</u> : Prise de poids	
Actes médicaux et chirurgicaux	<u>Fréquent</u> : Pose d'aérateur transtympanique	

Description des effets indésirables ciblés

Tumeurs

Après la mise sur le marché, des cas de tumeurs bénignes et malignes ont été signalés chez des enfants et des adolescents traités par INCRELEX. Ces cas correspondaient à différents types de tumeurs malignes et comprenaient des tumeurs malignes rares qui n'étaient habituellement pas observées chez les enfants (voir rubriques 4.4 et 4.3).

Hypersensibilité systémique/locale

Essai clinique

Au cours des essais cliniques réalisés dans d'autres indications (totalisant environ 300 patients), des cas d'hypersensibilité locale et / ou systémique ont été rapportés chez 8% des patients. Tous ces cas étaient de gravité légère à modérée et aucun n'était grave.

Après commercialisation

L'hypersensibilité systémique incluait des symptômes tels qu'une anaphylaxie, une urticaire généralisée, un angioedème et une dyspnée. Les symptômes révélateurs d'une réaction anaphylactique incluaient urticaire, angioedème, et dyspnée. Certains patients ont nécessité une hospitalisation. Dans les cas où le médicament a été réadministré, les symptômes ne sont pas réapparus chez tous les patients. Des réactions allergiques locales au site d'injection ont aussi été rapportées. Il s'agissait généralement de prurit et d'urticaire.

Hypoglycémie

Parmi les 115 (28%) patients qui ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie, 6 ont présenté des convulsions hypoglycémiques à une ou plusieurs occasions. Les hypoglycémies symptomatiques étaient généralement évitées lorsqu'un repas ou une collation était consommé, soit peu avant ou peu après l'administration d'INCRELEX.

Hypertrophie au site d'injection

Cette réaction s'est produite chez 71 (17%) patients des essais cliniques et était généralement associée à une alternance insuffisante des sites d'injection. Lorsque le site d'injection était changé régulièrement, ce phénomène disparaissait.

Hypertrophie des amygdales

Cela a été rapporté chez 38 (9%) patients, en particulier pendant la première ou la deuxième année de traitement avec une croissance des amygdales moindre les années suivantes.

Ronflements

Ils surviennent généralement au cours de la première année de traitement et ont été rapportés chez 30 patients (7%).

Hypertension intracrânienne/ augmentation de la pression intracrânienne

Cela est survenu chez 4 patients (0,96%) ; Chez deux patients, INCRELEX a été arrêté et n'a pas été réintroduit ; chez deux patients l'évènement n'a pas récidivé après la reprise d'INCRELEX à une dose réduite. Les 4 sujets se sont rétablis sans séquelles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent toutes les réactions indésirables suspectées via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage aigu peut provoquer une **hypoglycémie**. Le traitement du surdosage aigu de la mécasermine doit s'attacher à corriger les effets hypoglycémisants, par ingestion d'aliments ou par administration de glucose par voie orale et en cas de perte de connaissance, si nécessaire, par administration de glucose par voie intraveineuse ou de glucagon par voie parentérale.

Le surdosage à long terme peut engendrer des signes et symptômes d'acromégalie ou de gigantisme. Le surdosage peut induire des taux supraphysiologiques d'IGF-1 et augmenter le risque de tumeurs bénignes et malignes.

En cas de surdosage aigu ou chronique, Increlex doit être arrêté immédiatement. Si le traitement par Increlex est redémarré, la dose ne devra pas dépasser la posologie quotidienne recommandée (voir rubrique 4.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues, somatropine et agonistes, code ATC : H01AC03

Mécanisme d'action

La mécasermine est une somatomédine C ou *insulin-like growth factor-1* humain (rhIGF-1) produit par la technique de l'ADN recombinant. L'IGF-1 est constitué d'une chaîne de 70 acides aminés, avec trois liaisons disulfure intramoléculaires et un poids moléculaire de 7 649 Da. La séquence des

acides aminés de ce produit est identique à celle de l'IGF-1 humain endogène. La protéine rhIGF-1 est synthétisée par la bactérie *E. coli* préalablement modifiée par introduction du gène codant pour l'IGF-1 humaine.

Effets pharmacodynamiques

L'IGF-1 est le principal médiateur hormonal de la croissance staturale. Dans des circonstances normales, l'hormone de croissance (GH) se fixe normalement sur son récepteur, au niveau du foie et des autres tissus, et stimule la synthèse/sécrétion de l'IGF-1. Dans les tissus cibles, le récepteur de type 1 de l'IGF-1, similaire au récepteur de l'insuline, est activé par l'IGF-1, ce qui déclenche la transmission de signaux intracellulaires stimulant de multiples processus à l'origine de la croissance staturale. Les effets métaboliques de l'IGF-1 consistent entre autres choses à stimuler l'absorption du glucose, des acides gras et des acides aminés permettant au métabolisme de soutenir la croissance tissulaire.

Les effets suivants de l'IGF-1 humain endogène ont pu être démontrés :

Croissance tissulaire

- La croissance du squelette se produit au niveau des plaques épiphysaires, aux extrémités des os en cours de croissance. La croissance et le métabolisme des cellules de la plaque épiphysaire sont stimulés directement par la GH et l'IGF-1.
- Croissance organique : le traitement par rhIGF-1 de rats présentant un déficit en IGF-1 aboutit à une croissance du corps dans son ensemble et des organes.
- Croissance cellulaire : les récepteurs de l'IGF-1 sont présents dans la plupart des types de cellules et de tissus. L'IGF-1 est doté d'une action mitogène ayant pour effet de multiplier les cellules de l'organisme.

Métabolisme des glucides

L'IGF-1 inhibe la production de glucose hépatique, stimule l'utilisation périphérique du glucose et peut abaisser la glycémie et provoquer une hypoglycémie.

L'IGF-1 a des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline.

Métabolisme osseux/minéral

L'IGF-1 circulant joue un rôle important dans le processus d'acquisition et d'entretien de la masse osseuse. L'IGF-1 accroît la densité osseuse.

Efficacité et sécurité clinique

Cinq essais cliniques (4 ouverts et 1 en double aveugle, contrôlé par placebo) ont été menés avec INCRELEX. Des doses sous-cutanées de mécasermine, généralement comprises entre 60 et 120 µg/kg en prises biquotidiennes (2x/j), ont été administrées à 92 enfants atteints d'IGFD primaire sévère. Les critères de recrutement des patients dans les études étaient une taille extrêmement réduite, une croissance lente, un faible taux d'IGF-1 sérique et une sécrétion de GH normale. Quarante-trois patients (83) parmi les 92 n'avaient jamais reçu d'INCRELEX avant le début de l'étude et 81 patients avaient reçu INCRELEX pendant au moins un an. Les caractéristiques initiales des 81 patients évalués lors des analyses d'efficacité primaire et secondaire pour l'ensemble des essais étaient les suivantes (moyenne ± écart type) : âge chronologique (années) : 6,8 ± 3,8 ; tranche d'âge (années) : 1,7 à 17,5 ; taille (cm) : 84,1 ± 15,8 ; score en écart type (SDS) de la taille : -6,9 ± 1,8 ; vitesse de croissance (cm/an) : 2,6 ± 1,7 ; SDS de la vitesse de croissance : -3,4 ± 1,6 ; IGF-1 (ng/ml) : 24,5 ± 27,9 ; SDS de l'IGF-1 : -4,2 ± 2,0 ; âge osseux (années) : 3,8 ± 2,8. Parmi eux, 72 (89%) présentaient un phénotype semblable à celui du syndrome de Laron ; 7 (9 %) présentaient une délétion du gène de la GH, 1 (1 %) présentait des anticorps neutralisants dirigés contre la GH et 1 (1%) avait un déficit génétique isolé en GH. Quarante-six (57%) des patients étaient de sexe masculin ; 66 (81%) étaient d'origine caucasienne. Soixante-quatorze (91%) des patients étaient prépubères en début d'étude.

Les résultats annuels en terme de vitesse de croissance, SDS de la vitesse de croissance et SDS de la taille jusqu'à 8 ans sont présentés dans le tableau 2. Des données concernant la vitesse de croissance avant le traitement étaient disponibles pour 75 patients. Les vitesses de croissance sur une année de traitement donnée ont été comparées, à l'aide de tests t pour échantillons appariés, aux vitesses de croissance avant le traitement chez ces mêmes patients ayant suivi le traitement au cours de cette année. La vitesse de croissance de 2 à 8 ans de traitement restait statistiquement meilleure par rapport au début des études. Pour les 21 sujets naïfs proches de leur taille adulte, la plus grande (±SDS) différence entre l'augmentation de taille observée et celle attendue pour un Laron était approximativement de 13 cm (±8 cm) après une moyenne de 11 années de traitement.

Tableau 2 : Résultats annuels de la taille par année de traitement par INCRELEX

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8
Vitesse de croissance (cm/an)									
n	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Moyenne (DS)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+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 (2,8)
Valeur de <i>p</i> pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
SDS de la vitesse de croissance									
n	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Moyenne (DS)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+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)
Valeur de <i>p</i> pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
SDS de la taille									
n	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Moyenne (DS)	-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)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
Valeur de <i>p</i> pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

DS = écart type ; SDS = score d'écart type

[1] *p* calculé par la méthode tests t pour échantillons appariés en comparant les résultats obtenus à la taille mesurée avant le traitement.

Pour les patients disposant d'un âge osseux au moins 6 ans après le début du traitement, la progression moyenne de l'âge osseux était comparable à la progression moyenne de l'âge chronologique ; pour ces patients, il ne semble pas y avoir d'avance cliniquement significative de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique.

L'efficacité du produit est fonction de la dose. La dose de 120 µg/kg, deux fois par jour, par voie sous cutanée (SC), était associée à une meilleure croissance.

Parmi tous les patients inclus pour l'évaluation de la sécurité (n=92), 83% des patients ont rapporté au moins un effet indésirable pendant le déroulement des études. Il n'y a pas eu de décès durant les études. Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à des effets indésirables.

L'hypoglycémie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, mais une attention particulière doit être donnée aux repas en fonction de l'administration.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité sous-cutanée absolue de la mécasermine chez les sujets atteints d'IGFD primaire sévère n'a pas été déterminée. Une biodisponibilité d'environ 100 % a été rapportée pour la mécasermine après administration sous-cutanée chez des sujets sains.

Diffusion

Dans le sang, l'IGF-1 se lie avec six protéines de liaison de l'IGF (IGF-BP), environ 80 % des liaisons forment un complexe avec l'IGF-BP-3 et une sous-structure d'acide labile (ALS). Le taux d'IGF-BP-3 étant réduit chez les sujets atteints d'IGFD primaire sévère, la clairance de l'IGF-1 se trouve accrue chez ces sujets par rapport aux sujets sains. Le volume de distribution total de l'IGF-1 (moyenne \pm DS) après administration sous-cutanée d'INCRELEX chez 12 sujets atteints d'IGFD primaire sévère a été estimé à 0,257 (\pm 0,073) l/kg pour une dose de mécasermine de 0,045 mg/kg, et semble croître lorsque la dose de mécasermine est augmentée. Les informations disponibles concernant la concentration de l'IGF-1 non lié après administration d'INCRELEX sont limitées.

Biotransformation

L'IGF-1 est métabolisé à la fois par le foie et les reins.

Elimination

La demi-vie de l'IGF-1 total après une injection sous-cutanée unique de 0,12 mg/kg chez trois enfants atteints d'IGFD primaire sévère a été estimée à 5,8 heures. La clairance de l'IGF-1 total est inversement proportionnelle aux taux sériques d'IGF-BP-3 et la clairance systémique de l'IGF-1 total est estimée à 0,04 l/h/kg pour 3 mg/l d'IGF-BP-3 chez 12 sujets.

Populations spéciales

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques d'INCRELEX chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été étudiées.

Enfants

Les propriétés pharmacocinétiques d'INCRELEX chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

Sexe

Chez les adolescents atteints d'IGFD primaire et chez les adultes sains, aucune différence apparente n'a été observée entre les patients de sexe masculin et féminin quant aux propriétés pharmacocinétiques d'INCRELEX.

Origine ethnique

Aucune information n'est disponible.

Insuffisants rénaux

Aucune étude n'a été menée chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques

Aucune étude n'a été menée chez des enfants atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les effets indésirables suivants, observés chez l'animal à des niveaux d'exposition semblables à ceux de l'Homme bien que non rapportés lors des essais cliniques, pourraient avoir un impact clinique :

Toxicité sur la reproduction

Chez le rat et le lapin, la toxicité sur la reproduction a été étudiée après administration intraveineuse mais pas après injection sous-cutanée (voie d'administration clinique normale). Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité et de la gestation mais, la voie d'administration ayant été différente, la pertinence de ces observations est incertaine. La capacité de la mécasermine à traverser le placenta n'a pas été étudiée.

Potentiel cancérogène

La mécasermine a été administrée par voie sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley à des doses de 0, de 0,25, de 1, de 4 et de 10 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 2 années. Une incidence accrue des hyperplasies médullosurrénales et des phéochromocytomes a été observée chez les rats mâles aux doses de 1 mg/kg/jour et plus (≥ 1 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC) et chez les rates femelles à toutes les doses ($\geq 0,3$ fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC).

Une incidence accrue des kérato-acanthomes cutanés a été relevée chez les rats mâles aux doses de 4 et 10 mg/kg/jour (≥ 4 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC). Une incidence accrue des carcinomes des glandes mammaires a été observée chez les rats tant mâles que femelles traités à hauteur de 10 mg/kg/jour (7 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme d'après l'ASC). Un surplus de mortalité secondaire à l'hypoglycémie provoquée par l'IGF-1 a été relevé lors des études de cancérogenèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique
Chlorure de sodium
Polysorbate 20
Acide acétique glacial
Acétate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Après ouverture :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le médicament peut être conservé au maximum pendant 30 jours entre 2 et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (polymère isoprène/chlorobutyle) et un opercule (plastique coloré).

Chaque flacon contient 4 ml de solution.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

INCRELEX est fourni sous forme de solution multidose.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/402/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 août 2007

Date du dernier renouvellement : 16 juin 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Octobre 2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.