▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.
Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INCRELEX 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg mecasermine*.
Elke injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg mecasermine*.
*Mecasermine is een recombinant-DNA-derivaat van menselijke insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), geproduceerd in *Escherichia coli*.

Hulpstoffen met bekend effect
Eén ml bevat 9 mg benzylalcohol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Kleurloze tot lichtgele en heldere tot licht opaalachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor langdurige behandeling van groeistoornissen bij kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar oud met bevestigde ernstige primaire insulineachtige-groeifactor-1-deficiëntie (primaire IGFD).

Ernstige primaire IGFD wordt gedefinieerd door:

- lengte standaarddeviatiescore ≤ -3,0 en
- basale IGF-1-spiegels lager dan het 2,5^{e} percentiel voor leeftijd en geslacht, en
- voldoende GH (groeihormoon)
- uitsluiting van secundaire vormen van IGF-1-deficiëntie, zoals ondervoeding, hypopituïtarisme, hypothyreoïdie of chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden.

Ernstige primaire IGFD omvat patiënten met mutaties in de GH-receptor (GHR) en de post-GHR-signaalroute en met IGF-1-gendefecten; aangezien deze patiënten niet GH-deficiënt zijn, kan niet worden verwacht dat zij adequaat op behandeling met exogeen GH reageren. In sommige gevallen, waar nodig geacht, kan de arts beslissen om de diagnose te ondersteunen middels het uitvoeren van een IGF-1 generatietest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met mecasermine dient onder leiding te staan van artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en de behandeling van patiënten met groeistoornissen.

Dosering

De dosering dient per patiënt individueel te worden aangepast. De aanbevolen startdosering mecasermine bedraagt 0,04 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags toegediend als subcutane injectie. Indien er gedurende ten minste één week geen significante bijwerkingen optreden, kan de dosis in stappen van 0,04 mg/kg worden opgevoerd tot de maximale dosering van 0,12 mg/kg tweemaal daags. Doseringen hoger dan 0,12 mg/kg tweemaal daags mogen niet worden overschreden, omdat dit het risico op neoplasie kan verhogen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Wanneer de patiënt de aanbevolen dosis niet goed kan verdragen, kan een lagere dosis worden overwogen. Het succes van de behandeling dient te worden beoordeeld op basis van de lengtegroeisnelheid. De laagste dosering die wordt geassocieerd met aanzienlijke groeitoenamen op een individuele basis bedraagt 0,04 mg/kg tweemaal daags.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mecasermine bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.
Daarom is dit geneesmiddel niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Speciale populaties
Patiënten met een leverfunctiestoornis
Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek van mecasermine bij kinderen met een verminderde leverfunctie, in deze specifieke populatie van ernstige primaire IGFD-patiënten. Het is aanbevolen om de dosis per patiënt individueel aan te passen, zoals beschreven onder ‘Dosering’.

Patiënten met een nierfunctiestoornis
Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek van mecasermine bij kinderen met een verminderde nierfunctie, in deze specifieke populatie van ernstige primaire IGFD-patiënten. Het is aanbevolen om de dosis per patiënt individueel aan te passen, zoals beschreven onder ‘Dosering’.

Wijze van toediening

INCRELEX dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend als subcutane injectie. Als bij aanbevolen doses ondanks gebruik van voldoende voedsel een hypoglykemie ontstaat, dan dient de dosis te worden verlaagd. Als de patiënt om welke reden dan ook niet in staat is te eten, dan mag dit geneesmiddel niet worden toegediend.

Preprandiale glucosecontrole wordt aanbevolen bij de start van de behandeling en totdat een goed verdragen dosis vastgesteld is. Als frequente symptomen van hypoglykemie en/of ernstige hypoglykemie optreden, moet de bloedglucosecontrole worden voortgezet ongeacht de preprandiale toestand en indien mogelijk in geval van hypoglykemische symptomen.

De dosis mecasermine mag nimmer worden verhoogd om één of meer overgeslagen doses in te halen.

De injectieplaats dient te worden afgewisseld voor iedere injectie om lipohypertrofie te helpen voorkomen.

INCRELEX mag niet intraveneus toegediend worden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
De oplossing moet helder zijn onmiddellijk nadat ze uit de koelkast gehaald wordt. Indien de oplossing troebel is of deeltjes bevat, mag deze niet geïnjecteerd worden.

INCRELEX dient met steriele wegwerpinjectiespuiten en -injectienaalden te worden toegediend. Het volume van de injectiespuiten dient zodanig klein te zijn dat de voorgeschreven dosis met redelijke nauwkeurigheid uit de injectieflacon kan worden opgezogen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

INCRELEX is gecontra-indiceerd voor kinderen en jongeren met actieve of vermoede neoplasie, of elke aandoening of medische geschiedenis die het risico op goedaardige of kwaadaardige neoplasie verhoogt.

De behandeling dient te worden gestaakt als er aanwijzingen voor neoplasie ontstaan.

Omdat INCRELEX benzylalcohol bevat, mag het niet aan premature baby’s of aan neonaten worden gegeven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Goed- en kwaadaardige neoplasmata

Er is een hoger risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasie bij kinderen en jongeren tot 18 jaar behandeld met INCRELEX, doordat IGF-1 een rol speelt in het ontstaan en verloop van goedaardige en kwaadaardige tumoren.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van zowel goedaardige als kwaadaardige neoplasmata bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die behandeld werden met INCRELEX. Deze gevallen omvatten uiteenlopende maligniteiten en ook zeldzame maligniteiten die gewoonlijk niet bij kinderen worden waargenomen (zie rubriek 4.8). Het hogere risico op neoplasie kan hoger zijn bij patiënten die INCRELEX krijgen voor niet-goedgekeurd gebruik of bij hogere dan de aanbevolen doses. De huidige kennis van de biologische kenmerken van IGF-1 wijst erop dat IGF-1 een rol speelt bij maligniteiten in alle organen en weefsels. Artsen dienen daarom alert te zijn bij alle symptomen van mogelijke maligniteiten.
Bij de ontwikkeling van goedaardige of kwaadaardige neoplasie moet de behandeling met INCRELEX beslist worden stopgezet en moet passende gespecialiseerde medische zorg gezocht te worden.

Mecasermine is geen substituut voor GH-behandeling.

Mecasermine mag niet worden gebruikt voor groeibevordering bij patiënten met gesloten epifysaire schijven.

Mecasermine dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend omdat het insulineachtige hypoglykemische effecten kan hebben. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan jonge kinderen, kinderen met een hypoglykemie in de anamnese en kinderen met een onregelmatig eetpatroon. De patiënt dient in de 2 à 3 uur na toediening van de dosis risicovolle bezigheden te vermijden, in het bijzonder bij de start van de mecaserminebehandeling, totdat een goed verdragen dosis van INCRELEX vastgesteld is. Als iemand met een ernstige hypoglykemie bewusteloos is of anderszins niet in staat is op normale wijze voedsel in te nemen, kan een injectie glucagon nodig zijn. Mensen met een voorgeschiedenis van ernstige hypoglykemie dienen glucagon bij de hand te hebben. Wanneer INCRELEX voor het eerst wordt voorgeschreven, dient de arts de ouders voorlichting te geven over de klachten, symptomen en behandeling van hypoglykemie, met inbegrip van het injecteren van glucagon.

Het kan nodig zijn de dosis van insuline en/of andere glucoseverlagende geneesmiddelen te verlagen bij diabetespatiënten die dit geneesmiddel gebruiken.

Bij alle patiënten wordt aanbevolen een echocardiogram te maken voordat met mecasermine wordt begonnen. Bij patiënten bij wie de behandeling wordt gestaakt, dient eveneens een echocardiogram te worden gemaakt. Patiënten met afwijkingen op het echocardiogram of met cardiovasculaire symptomen dienen regelmatig echocardiografisch te worden gecontroleerd.

Bij gebruik van dit geneesmiddel is melding gemaakt van hypertrofie van lymfoïde weefsel (bijvoorbeeld de tonsillen) gepaard gaande met complicaties als snurken, slaapapneu en chronische middenoorafscheiding. De patiënt dient periodiek te worden onderzocht; wanneer klinische symptomen worden gevonden, dienen dergelijke potentiële complicaties te worden uitgesloten of een passende behandeling te worden ingesteld.

Er is intracraniële hypertensie (IH) met papiloedeem, visusveranderingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken gerapporteerd bij met mecasermine behandelde patiënten, zoals dat ook gerapporteerd is bij therapeutische toediening van GH. De met IH geassocieerde klachten en symptomen verdwenen na het onderbreken van de toediening. Fundoscopisch onderzoek wordt aanbevolen bij aanvang en periodiek in de loop van de mecasermine-behandeling, en wanneer zich klinische symptomen voordoen.

Epifysiolyse van de heupkop (wat mogelijk kan leiden tot avasculaire necrose) en progressie van scoliose kunnen optreden bij patiënten die een snelle groei doormaken. Tijdens behandeling met mecasermine dient te worden gelet op deze aandoeningen en andere klachten en verschijnselen waarvan bekend is dat ze zich bij behandeling met GH in het algemeen kunnen voordoen. Elke patiënt, die mank gaat lopen of pijn in heupen of knieën krijgt, dient te worden onderzocht.

Tijdens postmarketingervaring bij patiënten behandeld met INCRELEX zijn gevallen van overgevoeligheid, urticaria, pruritus en erytheem gemeld. Deze zijn zowel systemisch als/of lokaal op de injectieplaats waargenomen. Een klein aantal gevallen indicatief voor anafylaxie, waarbij ziekenhuisopname vereist was, zijn gemeld.
Ouders en patiënten dienen te weten dat zich dergelijke reacties kunnen voordoen en dat als een systemische allergische reactie ontstaat, de behandeling moet worden onderbroken en onmiddellijk medische hulp moet worden ingeroepen.

De behandeling dient te worden heroverwogen als de patiënt na een jaar nog geen respons vertoont.

Mensen met een allergische reactie op geïnjecteerd IGF-1, mensen met onverwacht hoge IGF-1-bloedwaarden na een injectie of mensen die geen groeirespons vertonen zonder dat daarvoor een oorzaak is vastgesteld, hebben mogelijk een antilichaamrespons op geïnjecteerd IGF-1. Dit kan respectievelijk via productie van anti-IGF-1 IgE's, persisterende antilichamen of neutraliserende antilichamen. In dergelijke gevallen moeten instructies voor het testen op antilichamen overwogen worden.

Hulpstoffen

INCRELEX bevat 9 mg/ml benzylalcohol als conserveermiddel.

Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar oud.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.
Het is mogelijk dat de dosis insuline en/of andere hypoglykemische geneesmiddelen verminderd moet worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Contraceptie bij mannen en vrouwen
Voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een negatieve zwangerschapstest aanbevolen voorafgaand aan behandeling met mecasermine. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mecasermine bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding
Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van INCRELEX wordt afgeraden, aangezien er onvoldoende informatie is over de uitscheiding van mecasermine in de moedermelk.

Vruchtbaarheid
Mecasermine werd getest in een teratologiestudie bij ratten, waar het geen effecten had op de foetus bij doses tot 16 mg/kg (20 maal de maximum aanbevolen menselijke dosis (maximum recommended human dose; MRHD) op basis van de lichaamsoppervlakte) en in een teratologiestudie bij konijnen, waar het geen effecten had op de foetus bij een dosis van 0,5 mg/kg (2 maal de MRHD op basis van de lichaamsoppervlakte). Mecasermine heeft geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten bij gebruik van intraveneuze doses van 0,25, 1 en 4 mg/dag (tot 4 maal de klinische blootstelling aan de MRHD op basis van de AUC).

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten van mecasermine op het ongeboren kind. Daarom is onvoldoende medische informatie beschikbaar om te bepalen of er belangrijke risico's zijn voor een foetus. Er werd geen onderzoek verricht met mecasermine bij moeders die borstvoeding geven. INCRELEX mag niet gegeven worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Bij alle premenopauzale vrouwen die INCRELEX krijgen, is een negatieve zwangerschapstest en effectieve anticonceptie vereist.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

INCRELEX kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen in geval van een episode van hypoglykemie. Hypoglykemie is een zeer vaak voorkomende bijwerking.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Gegevens over de bijwerkingen zijn afkomstig van een totaal van 413 patiënten uit klinische studies met IGFD, onder wie 92 patiënten met ernstige primaire IGFD. Er werden ook gegevens verzameld van postmarketingbronnen.

De in de klinische studies vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (44%), hypoglykemie (28%), braken (26%), hypertrofie op de toedieningsplaats (17%) en otitis media (17%).

Intracraniële hypertensie/verhoogde intracraniële druk kwam voor bij 4 (0,96%) van de patiënten in de klinische studies en bij behandelingsnaïeve patiënten van 7-9 jaar.

Tijdens klinische studies in andere indicaties bij in totaal ongeveer 300 patiënten werden meldingen ontvangen van plaatselijke en/of systemische overgevoeligheid bij 8% van de patiënten. Er waren ook meldingen van systemische overgevoeligheid bij postmarketinggebruik, waarbij sommige gevallen wezen op anafylaxie. Er werden ook postmarketingmeldingen van lokale allergische reacties ontvangen.

Bij sommige patiënten kunnen ook antilichamen tegen mecasermine ontstaan. Er werd geen remming van de groei waargenomen als gevolg van de ontwikkeling van antilichamen.

Bijwerkingentabel
Tabel 1 bevat bijwerkingen die zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10) en soms (≥1/1000, <1/100) in klinische onderzoeken voorkwamen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Andere bijwerkingen werden opgemerkt tijdens het gebruik van INCRELEX na goedkeuring. Omdat deze bijwerkingen op vrijwillige basis gemeld worden vanuit een populatie van onzekere omvang, kan hun frequentie (niet bekend) niet op betrouwbare wijze geschat worden.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Reacties waargenomen tijdens de klinische studies**	**Reacties waargenomen vanuit postmarketingomgeving**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: Thymushypertrofie	
Immuunsysteemaandoeningen		Niet bekend: Systemische overgevoeligheid (anafylaxie, gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem, dyspneu) Lokale allergische reacties op de toedieningsplaats (pruritus, urticaria)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak: Hypoglykemie Vaak: Hypoglykemisch insult, hyperglykemie	
Psychische stoornissen	Soms: Depressie, nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: Hoofdpijn Vaak: Convulsies, duizeligheid, tremor Soms: Goedaardige intracraniële hypertensie	
Oogaandoeningen	Vaak: Papiloedeem	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer vaak: Otitis media Vaak: Hypoacusis, oorpijn, vocht in het middenoor	
Hartaandoeningen	Vaak: Hartgeruis, tachycardie Soms: Cardiomegalie, ventrikelhypertrofie, mitralisinsufficiëntie, tricuspidalisinsufficiëntie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: Slaapapneusyndroom, adenoïdhypertrofie, tonsilhypertrofie, snurken	
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak: Braken, bovenbuikpijn Soms: Buikpijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: Huidhypertrofie, abnormale haarstructuur	Niet bekend: alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak: Artralgie, pijn in extremiteiten Vaak: Scoliose, myalgie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak: Melanocytaire naevus	Niet bekend: goedaardige en kwaadaardige neoplasmata
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: Hypertrofie van de injectieplaats, blauwe plekken op de injectieplaats Vaak: Pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, hematoom op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, induratie van de injectieplaats, hemorragie op de injectieplaats, irritatie op de injectieplaats Soms: Huiduitslag op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, lipohypertrofie	
Onderzoeken	Soms: Gewichtstoename	
Chirurgische en medische verrichtingen	Vaak: Inbrengen oorbuisjes	

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Neoplasmata
Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van goedaardige en kwaadaardige neoplasmata bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die behandeld werden met INCRELEX. Deze gevallen betroffen uiteenlopende maligniteiten en ook zeldzame maligniteiten, die gewoonlijk niet bij kinderen worden waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.3).

Systemische/lokale overgevoeligheid
Klinische studie
Tijdens klinische studies in andere indicaties (bij in totaal ongeveer 300 patiënten) rapporteerde 8% van de patiënten een lokale en/of systemische overgevoeligheidsreactie. Alle gevallen waren van lichte tot matige ernst en geen enkel geval was ernstig.
Postmarketingmeldingen
Systemische overgevoeligheid omvatte symptomen zoals anafylaxie, gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem en dyspneu. De symptomen indicatief voor anafylaxie omvatten urticaria, angio-oedeem en dyspneu. Sommige patiënten moesten gehospitaliseerd worden. Bij opnieuw toedienen traden de symptomen niet bij alle patiënten opnieuw op. Er waren ook meldingen van lokale allergische reacties op de injectieplaats. Het ging daarbij meestal om pruritus en urticaria.

Hypoglykemie
Van de 115 (28%) proefpersonen die één of meerdere episodes van hypoglykemie hadden, vertoonden 6 proefpersonen één- of meermaals een hypoglykemisch insult. Symptomatische hypoglykemie werd doorgaans vermeden door gebruik van een maaltijd of tussendoortje kort vóór of na toediening van INCRELEX.

Hypertrofie op de injectieplaats
Deze reactie kwam voor bij 71 (17%) proefpersonen uit de klinische studies en was doorgaans het gevolg van het niet regelmatig afwisselen van de injectieplaatsen. De toestand verdween bij afwisselen van de injectieplaats.

Tonsillaire hypertrofie
Dit werd vastgesteld bij 38 (9%) proefpersonen, met name tijdens de eerste 1 tot 2 jaar behandeling, met minder tonsillaire groei tijdens de daaropvolgende jaren.

Snurken
Dit kwam doorgaans voor tijdens het eerste behandelingsjaar en werd gemeld bij 30 proefpersonen (7%).

Intracraniële hypertensie/verhoogde intracraniële druk
Dit kwam voor bij 4 proefpersonen (0,96%); bij twee proefpersonen werd de behandeling met INCRELEX onderbroken en niet herstart; bij twee proefpersonen trad het voorval niet opnieuw op na herstarten van INCRELEX met een lagere dosis. Alle 4 proefpersonen herstelden zonder gevolgen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. www.fagg.be. Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan tot hypoglykemie leiden.

Behandeling van een acute overdosis mecasermine dient gericht te zijn op bestrijding van hypoglykemische effecten. Er dient oraal glucose of voedsel te worden genuttigd. Als de overdosis tot bewustzijnsverlies leidt, kan intraveneuze glucose of parenterale glucagontoediening nodig zijn om de hypoglykemische effecten te keren.

Langdurige overdosering kan klachten en verschijnselen van acromegalie of gigantisme tot gevolg hebben. Overdosering kan leiden tot suprafysiologische IGF-1-waarden en kan het risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasmata verhogen.

In geval van een acute of chronische overdosis moet INCRELEX onmiddellijk worden stopgezet. Als INCRELEX opnieuw wordt gestart, mag de dosis de aanbevolen dagelijkse dosering niet overschrijden (zie rubriek 4.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC03.

Mecasermine is een humane insulineachtige groeifactor 1 (rhIGF-1), die met recombinant-DNA-technologie wordt geproduceerd. IGF-1 bestaat uit 70 aminozuren in een enkele keten met drie intramoleculaire disulfidebruggen en een molecuulgewicht van 7649 Dalton. De aminozuursequentie van het product is identiek aan de aminozuursequentie van endogene humane IGF-1. Het rhIGF-1-eiwit wordt gesynthetiseerd in bacteriën (*E. coli*), die gemodificeerd zijn door toevoeging van het gen voor humane IGF-1.

Werkingsmechanisme
Insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) is de belangrijkste hormonale mediator van lichaamsgroei. Onder normale omstandigheden bindt groeihormoon (GH) aan de GH-receptor in de lever en andere weefsels, en stimuleert het de synthese/secretie van IGF-1. In doelweefsels wordt de IGF-1-receptor type 1, die homoloog is aan de insulinereceptor, geactiveerd door IGF-1, wat tot intracellulaire signalen leidt. Deze signalen activeren meerdere processen, die tot lichaamsgroei leiden. De metabole activiteiten van IGF-1 zijn deels gericht op zodanige stimulering van de opname van glucose, vetzuren en aminozuren dat het metabolisme groeiende weefsels ondersteunt.

Farmacodynamische effecten
Van endogene humane IGF-1 zijn de volgende werkingen aangetoond:

Weefselgroei
Skeletgroei wordt bewerkstelligd in de epifysairschijven aan de uiteinden van groeiend bot. Groei en metabolisme van de cellen van epifysairschijven worden rechtstreeks door GH en IGF-1 gestimuleerd.
Orgaangroei: behandeling van IGF-1-deficiënte ratten met rhIGF-1 resulteert in lichaams- en orgaangroei.
Celgroei: op de meeste typen cellen en weefsels zijn IGF-1-receptoren aanwezig. IGF-1 heeft mitogene werking die tot een verhoogd aantal cellen in het lichaam leidt.

Koolhydraatmetabolisme
IGF-1 onderdrukt de glucoseproductie in de lever, stimuleert perifeer glucosegebruik, en kan de bloedsuikerspiegel doen dalen en hypoglykemie veroorzaken.
IGF-1 heeft remmende effecten op de insulinesecretie.

Bot-/mineraalmetabolisme
Circulerende IGF-1 speelt een belangrijke rol bij het verkrijgen en handhaven van botmassa. IGF-1 verhoogt de botdichtheid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Er zijn vijf klinische onderzoeken (4 open-labelonderzoeken en 1 dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek) met INCRELEX uitgevoerd. Er werden tweemaal daags doses mecasermine, in het algemeen uiteenlopend van 60 tot 120 µg/kg, subcutaan toegediend aan 92 pediatrische proefpersonen met ernstige primaire IGFD. De patiënten werden voor de onderzoeken geworven op basis van hun extreem kleine gestalte, lage groeisnelheid, lage serum-IGF-1-concentratie en normale GH-secretie. Drieëntachtig (83) van de 92 patiënten waren naïef voor INCRELEX bij baseline en 81 patiënten voltooiden minstens één jaar behandeling met INCRELEX. De startwaarden van de 81 patiënten, die in de analyses van primaire en secundaire werkzaamheid in de gecombineerde onderzoeken werden geëvalueerd, waren (gemiddelde ± SD): chronologische leeftijd (in jaren): 6,8 ± 3,8; leeftijdsbereik (jaren): 1,7 tot 17,5; lengte (cm): 84,1 ± 15,8; lengte standaarddeviatiescore (SDS): -6,9 ± 1,8; lengtegroeisnelheid (cm/jr): 2,6 ± 1,7; lengtegroeisnelheid SDS: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1 SDS: -4,42 ± 2,0; en botleeftijd (in jaren): 3,8 ± 2,8. Van deze proefpersonen hadden er 72 (89%) het Laron-syndroomachtige fenotype, 7 (9%) GH-gendeletie, 1 (1%) neutraliserende antilichamen tegen GH en 1 (1%) geïsoleerde genetische GH-deficiëntie. Zesenveertig (57%) proefpersonen waren van het mannelijke geslacht, 66 (81%) waren Kaukasisch. Vierenzeventig (91%) proefpersonen waren prepuberaal bij aanvang.

Tabel 2 bevat de jaarlijkse resultaten voor lengtegroeisnelheid, lengtegroeisnelheid SDS en lengte SDS tot 8 jaar. Van 75 proefpersonen waren gegevens van lengtegroeisnelheid van vóór de behandeling bekend. De lengtegroeisnelheid in een gegeven behandeljaar werd met gepaarde t-toetsen vergeleken met de lengtegroeisnelheden vóór de behandeling van dezelfde proefpersonen, die dat behandeljaar voltooiden. De lengtegroeisnelheden voor jaren 2 tot 8 bleven statistisch groter dan de baseline. Voor de 21 therapienaïeve personen met een bijna-volwassen

lengte, was het gemiddelde (± SD) van het verschil tussen geobserveerde toename in lengte versus deze verwacht bij Laron-patiënten ongeveer 13 cm (± 8 cm) na een behandeling van gemiddeld 11 jaar.

Tabel 2: Jaarlijkse lengteresultaten per aantal INCRELEX-behandeljaren

	Pre-Tx	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5	Jaar 6	Jaar 7	Jaar 8
Lengtegroeisnelheid (cm/jr)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Gemiddelde (SD)	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)
Gemiddelde (SD) voor verandering t.o.v. 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 (2,8)
P-waarde voor verandering t.o.v. pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Lengtegroeisnelheid SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Gemiddelde (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)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Gemiddelde (SD) voor verandering t.o.v. 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)
P-waarde voor verandering t.o.v. pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Lengte SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Gemiddelde (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)
Gemiddelde (SD) voor verandering t.o.v. pre-Tx		+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)
P-waarde voor verandering t.o.v. pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = vóór de behandeling; SD = standaarddeviatie; SDS = standaarddeviatiescore
[1] De P-waarden voor vergelijking met pre-Tx-waarden werden berekend met gepaarde t-testen.

Voor personen van wie de botleeftijd beschikbaar was minstens 6 jaar na aanvang van de behandeling, was de gemiddelde toename in botleeftijd vergelijkbaar met de gemiddelde toename van de chronologische leeftijd; bij deze patiënten blijkt er geen klinisch significante vooruitgang van de botleeftijd ten opzichte van de chronologische leeftijd te zijn.

De werkzaamheid is dosisafhankelijk. De dosis van 120 µg/kg subcutaan (SC) en tweemaal daags toegediend, was geassocieerd met de grootste groeirespons.

Van alle personen die geïncludeerd werden voor de veiligheidsevaluatie (n=92), rapporteerde 83% van de personen minstens één bijwerking in de loop van de studies. Er was geen sterfgeval tijdens de studies. Geen enkele persoon zette de studies stop omwille van bijwerkingen.
Hypoglykemie was de meest frequent gemelde bijwerking en speciale aandacht moet besteed worden aan de maaltijden met betrekking tot de dosering.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absolute subcutane biologische beschikbaarheid van mecasermine bij proefpersonen met ernstige primaire IGFD is niet vastgesteld. De biologische beschikbaarheid van mecasermine na subcutane toediening aan gezonde proefpersonen is volgens de rapportage ongeveer 100%.

Distributie
In bloed wordt IGF-1 gebonden aan zes IGF-bindende eiwitten (IGFBP's), met ~80% gebonden als complex met IGFBP-3 en een zuurlabiele subeenheid. De concentratie IGFBP-3 is afgenomen bij proefpersonen met ernstige primaire IGFD, wat bij deze proefpersonen in een hogere IGF-1-klaring resulteert dan bij gezonde proefpersonen. Het totale IGF-1-distributievolume (gemiddelde ± SD) na subcutane toediening van INCRELEX aan 12 proefpersonen met ernstige primaire IGFD is geschat op 0,257 (± 0,073) l/kg bij een mecaserminedosis van 0,045 mg/kg en wordt verwacht toe te nemen naarmate de dosis mecasermine hoger wordt. Er is beperkte informatie beschikbaar over de concentratie van ongebonden IGF-1 na toediening van INCRELEX.

Biotransformatie
Er is aangetoond dat IGF-1 zowel in de lever als de nieren wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie
De gemiddelde terminale $t_{1/2}$ van de totale IGF-1 na eenmalige subcutane toediening van 0,12 mg/kg aan drie pediatrische proefpersonen met ernstige primaire IGFD is geschat op 5,8 uur. Klaring van de totale IGF-1 is omgekeerd evenredig aan serum-IGFBP-3-spiegels; de systemische klaring van de totale IGF-1 (CL/F) is bij 12 proefpersonen geschat op 0,04 l/u/kg bij 3 mg/l IGFBP-3.

Bijzondere populaties

Ouderen
De farmacokinetiek van INCRELEX is niet onderzocht bij proefpersonen ouder dan 65 jaar.

Kinderen
De farmacokinetiek van INCRELEX is niet onderzocht bij proefpersonen jonger dan 12 jaar.

Geslacht
Bij adolescenten met primaire IGFD en bij gezonde volwassenen waren er geen duidelijke verschillen tussen mannen en vrouwen in de farmacokinetiek van INCRELEX.

Ras
Hierover is geen informatie beschikbaar.

Verminderde nierfunctie
Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij kinderen met nierfunctiestoornissen.

Verminderde leverfunctie
Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om vast te stellen wat het effect van leverfunctiestoornissen is op de farmacokinetiek van mecasermine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter, bij dieren bij soortgelijke blootstellingniveaus als de klinische blootstellingniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Reproductietoxiciteit
De reproductietoxiciteit is bij ratten en konijnen onderzocht na intraveneuze, maar niet na subcutane (de normale klinische toedieningsweg) toediening. Deze onderzoeken duidden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op vruchtbaarheid en zwangerschap, maar vanwege het verschil in toedieningsweg is niet duidelijk wat de relevantie van deze bevindingen is. Het placentaire transport van mecasermine is niet onderzocht.

Carcinogeen potentieel
Mecasermine is gedurende maximaal 2 jaar in doses van 0, 0,25, 1, 4 en 10 mg/kg/dag subcutaan toegediend aan Sprague Dawley-ratten. Bij mannelijke ratten werd een verhoogde incidentie van bijniermerghyperplasie en feochromocytoom waargenomen bij doses van 1 mg/kg/dag en hoger (≥ 1 keer de klinische blootstelling aan de maximale aanbevolen menselijke dosis [maximum recommended human dose, MRHD] op basis van de AUC), bij vrouwelijke ratten werd een verhoogde incidentie van bijniermerghyperplasie en feochromocytoom waargenomen bij alle doses (≥ 0,3 keer de klinische blootstelling bij de MRHD op basis van de AUC).

Bij mannelijke ratten werd een verhoogde incidentie van keratoacanthoom van de huid waargenomen bij doses van 4 en 10 mg/kg/dag (≥ 4 keer de blootstelling aan de MRHD op basis van de AUC). Bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werd een verhoogde incidentie van mammacarcinoom waargenomen bij dieren, die behandeld werden met 10 mg/kg/dag (7 keer de blootstelling aan de MRHD op basis van de AUC). In de carcinogenese-onderzoeken werd overmatige mortaliteit secundair aan door IGF-1 geïnduceerde hypoglykemie waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Natriumchloride
Polysorbaat 20
IJsazijn
Natriumacetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na opening
De chemische en fysische stabiliteit na eerste opening is aangetoond gedurende 30 dagen tussen 2°C en 8°C.
Vanuit microbiologisch oogpunt kan het geneesmiddel na opening maximaal 30 dagen tussen 2°C en 8°C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml injectieflacon (type I glas) afgesloten met een stop (chloorbutyl/isopreen-polymeer) en een verzegeling (gekleurd plastic).
Elke injectieflacon bevat 4 ml oplossing.
Verpakkingsgrootte is 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INCRELEX wordt geleverd als een oplossing voor meerdere toedieningen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/402/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 augustus 2007
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Oktober 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.