▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

INCRELEX 10 mg/ml-Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält 10 mg Mecasermin*.
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Mecasermin.

* Mecasermin ist ein aus Escherichia coli-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie gewonnener humaner Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml enthält 9 mg Benzylalkohol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung (Injektion) Wässrige, klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für die Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit schwerem primärem Mangel an Insulin-like Growth Factor-1 (primärer IGF-1- Mangel).
Schwerer primärer IGF-1-Mangel wird definiert durch:

- Körpergrößen-SDS ≤ -3,0 und
- basale IGF-1-Konzentration unterhalb der 2,5. Perzentile für Alter und Geschlecht und
- Wachstumshormonsuffizienz.
- Ausschluss der sekundären Formen des IGF-1-Mangels wie Unterernährung, Schilddrüsenunterfunktion oder chronische Behandlung mit pharmakologischen Dosen von anti-inflammatorischen Steroiden.

Schwerer primärer IGF-1-Mangel umfasst Patienten mit Mutationen im GH-Rezeptor (GHR), mit Mutationen im Post-GHR-Signalweg und mit IGF-1-Gendefekten; sie haben keinen Wachstumshormonmangel, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie auf eine Behandlung mit exogen gegebenem Wachstumshormon ausreichend ansprechen. Eine Bestätigung der Diagnose durch einen IGF-1-Generationstest wird empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit INCRELEX muss unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Wachstumsstörungen erfahren ist.

Dosierung

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die empfohlene Anfangsdosis von Mecasermin ist 0,04 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich als subkutane Injektion. Wenn über einen Zeitraum von mindestens einer Woche keine signifikanten Nebenwirkungen eintreten, kann die Dosis schrittweise von 0,04 mg/kg bis zur maximalen Dosis von 0,12 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Die Gabe von Dosen über 0,12 mg/kg zweimal täglich wurde bei Kindern mit schwerem primärem IGF-1-Mangel noch nicht untersucht.
Wenn die empfohlene Dosis von dem Patienten nicht vertragen wird, muss eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis in Betracht gezogen werden. Der Behandlungserfolg muss anhand der Wachstumsgeschwindigkeit bewertet werden. Die niedrigste Dosis, die in einem Einzelfall mit einem substanziellen Wachstumsschub in Verbindung gebracht wurde, ist 0,04 mg/kg zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INCRELEX ist bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
INCRELEX wird deshalb für Kinder im Alter unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

INCRELEX muss kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss subkutan injiziert werden. Sollte bei der empfohlenen Dosis trotz ausreichender Nahrungsaufnahme eine Hypoglykämie auftreten, muss die Dosis reduziert werden. Falls der Patient aus irgendeinem Grund keine Nahrung aufnehmen kann, darf INCRELEX nicht gegeben werden. Die Dosis Mecasermin darf keinesfalls erhöht werden, um eine oder mehrere versäumte Dosen nachzuholen.
Bei jeder Injektion sollte eine andere Injektionsstelle verwendet werden. INCRELEX sollte nicht intravenös verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die Lösung sollte sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank klar sein. Falls die Lösung trüb ist oder Partikel aufweist, darf sie nicht injiziert werden (siehe Abschnitt 6.6).
INCRELEX muss unter Verwendung steriler Einwegspritzen und Einweginjektionsnadeln gegeben werden. Die verwendeten Spritzen sollten klein genug sein, um das Aufziehen der verordneten Dosis mit angemessener Genauigkeit zu ermöglichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Aktives Neoplasma oder Verdacht auf Neoplasma. Falls es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt, muss die Behandlung abgebrochen werden.
INCRELEX enthält Benzylalkohol, deshalb darf es bei Früh- oder Neugeborenen nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mangelnde Schilddrüsenfunktion und Mangelernährung müssen vor Beginn der Behandlung mit INCRELEX behoben sein.
INCRELEX ist kein Ersatz für eine Behandlung mit Wachstumshormon.
INCRELEX darf bei Patienten mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Wachstumsförderung angewendet werden.
Aufgrund möglicher insulinähnlicher hypoglykämischer Wirkungen muss INCRELEX kurz vor oder nach einer Mahlzeit oder einem Imbiss gegeben werden. Bei kleinen Kindern, Kindern mit Hypoglykämie in der Anamnese und Kindern mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme ist besondere Vorsicht geboten. 2-3 Stunden nach Gabe der Dosis sollten die Patienten, insbesondere bei Beginn der Behandlung mit INCRELEX, keine risikoreichen Tätigkeiten ausüben. Dies gilt, bis eine gut verträgliche Dosis INCRELEX eingestellt ist. Wenn eine Person mit schwerer Hypoglykämie bewusstlos oder anderweitig unfähig ist, Nahrung auf dem normalen Weg aufzunehmen, ist eventuell eine Glucagon-Injektion erforderlich. Bei Personen mit einer Vorgeschichte schwerer Hypoglykämie sollte Glucagon stets verfügbar sein. Bei erstmaliger Verschreibung sollte der Arzt die Eltern über die Anzeichen, Symptome und Behandlungen einer Hypoglykämie, einschließlich Glucagon-Injektionen, aufklären.
Bei Diabetikern, die mit INCRELEX behandelt werden, sollte die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln gegebenenfalls reduziert werden.
Vor Beginn der INCRELEX-Behandlung sollte bei allen Patienten ein Echokardiogramm durchgeführt werden. Das Gleiche gilt für Patienten, deren Behandlung beendet wird. Patienten mit abnormalem EKG-Befund oder kardiovaskulären Symptomen sollten regelmäßig durch EKG-Verfahren beobachtet werden.
Über Vergrößerung von lymphatischem Gewebe (z. B. Tonsillen) in Verbindung mit Komplikationen wie Schnarchen, Schlafapnoe und chronischer Mittelohrentzündung wurde bei der Anwendung von INCRELEX berichtet. Patienten sollten regelmäßig, sowie bei Auftreten von klinischen Symptomen, untersucht werden, um potentielle Komplikationen auszuschließen bzw. um die notwendige Behandlung einzuleiten.
Über intrakraniellen Hochdruck mit Papillenödem, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen wurde bei den mit INCRELEX behandelten Patienten, wie auch bei Anwendung von therapeutischem Wachstumshormon, berichtet. Die mit intrakraniellem Hochdruck assoziierten Anzeichen und Symptome verschwanden nach Abbruch der Behandlung. Eine funduskopische Untersuchung sollte bei Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit INCRELEX und beim Auftreten von klinischen Symptomen durchgeführt werden.
Bei Patienten mit schnellem Wachstum kann eine Epiphysenlösung des Hüftkopfes (mit der Möglichkeit zu avaskulärer Nekrose zu führen) und ein Fortschreiten der Skoliose auftreten. Während der Behandlung mit INCRELEX sollte der Patient auf diese Zustände sowie auf andere generell mit der Behandlung mit Wachstumshormon verbundene Symptome und Anzeichen überwacht werden.
Jeder Patient, der zu hinken beginnt oder über Hüftbeschwerden oder Schmerzen im Knie klagt, sollte diesbezüglich untersucht werden.
Nach Markteinführung wurden bei mit INCRELEX behandelten Patienten Fälle von Überempflindlichkeit, Urtikaria, Juckreiz und Rötungen berichtet. Diese wurden sowohl systemisch als auch lokal an der Injektionsstelle beobachtet. Es wurden wenige Fälle berichtet, die auf Anaphylaxie hinwiesen und einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Eltern und Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass solche Reaktionen möglich sind und dass beim Auftreten einer systemischen allergischen Reaktion die Behandlung sofort abgebrochen und ein Arzt aufgesucht werden muss.
Bei Patienten, die nach einem Jahr nicht auf die Behandlung ansprechen, sollten andere Behandlungen in Betracht gezogen werden.
Bei Personen mit allergischen Reaktionen auf die IGF-1-Injektion, bei denen nach der Injektion unerwartet hohe IGF-1-Werte im Blut festgestellt werden oder die kein Wachstumsansprechen zeigen, liegt eventuell eine Antikörperreaktion auf injiziertes IGF-1 vor. In diesen Fällen sollten die Anleitungen für Antikörpertests befolgt werden.

Sonstige Bestandteile

INCRELEX enthält 9 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel.
Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.
Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.
Die Dosis von Insulin und/oder anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln sollte gegebenenfalls re-

duziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Ein negativer Schwangerschaftstest sollte für alle Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung vorliegen. Es wird empfohlen, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten für die Anwendung von Mecasermin bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

INCRELEX sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Während der Behandlung mit INCRELEX sollten Frauen nicht stillen.

Fertilität

INCRELEX wurde in einer Teratologie-Studie bei Ratten untersucht; es zeigte keine Wirkung auf den Fötus bei Dosen von bis zu 16 mg/kg (20-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der Körperoberfläche). In einer Teratologie-Studie bei Kaninchen zeigte INCRELEX keine Wirkung auf den Fötus bei Dosen von 0,5 mg/kg (2-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der Körperoberfläche). INCRELEX hat keine Auswirkung auf die Fertilität bei Ratten, die mit intravenös verabreichten Dosen von 0,25, 1 und 4 mg/Tag (bis zu 4-fache der für Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) behandelt wurden.

Die Wirkung von INCRELEX auf das ungeborene Kind wurde nicht untersucht. Es gibt deshalb keine ausreichenden Informationen, um bestimmen zu können, ob ein signifikantes Risiko für den Fötus besteht. Bei stillenden Müttern wurden keine Studien mit INCRELEX durchgeführt. INCRELEX sollte nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen angewendet werden. Ein negativer Schwangerschaftstest und zuverlässige Verhütungsmethoden sind bei allen prämenopausalen Frauen, die INCRELEX anwenden, erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hypoglykämie ist eine sehr häufige Nebenwirkung. Wenn Hypoglykämie auftritt, könnte die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen deutlich beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zu den Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien mit insgesamt 413 Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel. Weitere Daten wurden nach Markteinführung gesammelt.

Während der klinischen Studien waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (44%), Hypoglykämie (28%), Erbrechen (26%), Hypertrophie an der Injektionsstelle (17%) und Otitis media (17%).

Intrakranieller Hochdruck/erhöhter intrakranieller Druck trat bei 4 (0,96%) der Patienten der klinischen Studien in 7 – 9 Jahre alten nicht vorbehandelten Patienten auf.

Während klinischer Studien in anderen Indikationen mit ca. 300 Patienten, wurde bei 8% der Patienten eine lokale und/oder systemische Überempfindlichkeit berichtet. Nach Markteinführung wurde über systemische Überempfindlichkeit, in manchen Fällen mit Hinweis auf Anaphylaxie, berichtet. Lokale allergische Reaktionen wurden auch nach Markteinführung gemeldet.

Einige Patienten könnten Antikörper gegen INCRELEX entwickeln. Die Bildung von Antikörpern führte jedoch zu keinem verminderten Wachstum.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10) und gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) auftretende Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind, gelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Andere Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von INCRELEX beobachtet. Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe berichtet werden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen aus klinischen Studien***	***Nebenwirkungen nach Markteinführung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig: Thymushypertrophie	
Erkrankungen des Immunsystems		Nicht bekannt: Systemische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie, generalisierte Urtikaria, Angioödem, Dys-

		pnoe) Lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz, Urtikaria)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hypoglykämie Häufig: Hypoglykämischer Anfall, Hyperglykämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Depression, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Krämpfe, Schwindel, Zittern Gelegentlich: Benigner intrakranieller Hochdruck	
Augenerkrankungen	Häufig: Papillenödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig: Otitis media Häufig: Hypakusis, Ohrenschmerzen, Mittelohrerguss	
Herzerkrankungen	Häufig: Herzgeräusch, Tachykardie Gelegentlich: Kardiomegalie, Ventrikelhypertrophie, Mitralklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Schlafapnoe-Syndrom, Hypertrophie der Adenoide, tonsilläre Hypertrophie, Schnarchen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch Häufig: Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hauthypertrophie, abnormale Haarstruktur	Nicht bekannt: Alopezie
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig: Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten Häufig: Skoliose, Myalgie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig: Melanozytärer Naevus	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Hypertrophie an der Injektionsstelle, Blutergüsse an der Injektionsstelle Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle Gelegentlich: Hautausschlag an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Lipohypertrophie	
Untersuchungen	Gelegentlich: Gewichtszunahme	
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Häufig: Einsetzen von Ohrröhrchen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische/lokale Überempfindlichkeit

Klinische Studie: Während klinischer Studien in anderen Indikationen (ca. 300 Patienten) wurde bei 8% der Patienten eine lokale und/oder systemische Überempfindlichkeit berichtet. Alle Fälle waren mild oder mäßig ausgeprägt und keiner war schwerwiegend.

Nach Markteinführung: Systemische Überempfindlichkeit umfasste Symptome wie Anaphylaxie, generalisierte Urtikaria, Angioödem und Dyspnoe. Zu den Symptomen der auf Anaphylaxie hinweisenden Fälle gehörten Nesselausschlag, Angioödem und Dyspnoe. Für einige Patienten war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich. Bei allen Patienten traten die Symptome bei wiederholter Anwendung nicht wieder auf. Es wur-

de auch über lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Üblicherweise handelte es sich dabei um Juckreiz und Urtikaria.

Hypoglykämie

Von den 115 Patienten (28%), die einmal oder mehrmals eine Hypoglykämie hatten, erlitten 6 Patienten einmal oder mehrmals einen hypoglykämischen Anfall. Eine symptomatische Hypoglykämie konnte generell durch eine Mahlzeit oder einen Imbiss kurz vor oder nach der Anwendung von INCRELEX vermieden werden.

Hypertrophie an der Injektionsstelle

Dies trat bei 71 Patienten (17%) der klinischen Studien auf und konnte generell auf einen unzureichenden Wechsel der Injektionsstelle zurückgeführt werden. Bei korrektem Wechsel der Injektionsstellen wurde dieser Zustand behoben.

Tonsilläre Hypertrophie

Dies wurde bei 38 Patienten (9%) beobachtet, vor allem in den ersten 1 oder 2 Behandlungsjahren; in den Folgejahren war das Wachstum der Tonsillen geringer.

Schnarchen

Dies trat generell im ersten Behandlungsjahr auf und wurde bei 30 Patienten (7%) berichtet.

Intrakranieller Hochdruck/erhöhter intrakranieller Druck

Dies trat bei 4 Patienten (0,96%) auf. Bei 2 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen und nicht wieder begonnen. Bei 2 Patienten trat das Ereignis nicht wieder auf, nachdem die INCRELEX-Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder begonnen wurde. Alle 4 Patienten erholten sich von diesem Ereignis ohne Spätkomplikationen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung kann Hypoglykämie zur Folge haben. Eine fortdauernde Überdosierung kann zu Anzeichen und Symptomen von Akromegalie oder Gigantismus führen.

Die Behandlung bei akuter Überdosierung von Mecasermin sollte auf die Behebung jeglicher hypoglykämischer Wirkungen ausgerichtet sein. Glucose oder Nahrung sollte oral aufgenommen werden. Wenn die Überdosierung zur Bewusstlosigkeit führt, muss eventuell Glucose intravenös oder Glucagon parenteral gegeben werden, um die hypoglykämischen Wirkungen umzukehren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC03

Mecasermin ist ein humaner Insulin-like Growth Factor-1 (rh-IGF-1), der durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. IGF-1 besteht aus einer Kette von 70 Aminosäuren mit drei intramolekularen Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 7.649 Dalton. Die Aminosäurensequenz des Produkts ist identisch mit der des endogenen humanen IGF-1. Die Synthese des rh-IGF-1-Proteins erfolgt in Bakterien (E. coli), die durch Einfügen des menschlichen IGF-1-Gens modifiziert wurden.

Wirkmechanismus

Der Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) ist der hormonelle Hauptmediator für Körperwachstum. Unter normalen Bedingungen bindet das Wachstumshormon an seinen Rezeptor in der Leber und in anderen Weichteilen und stimuliert die Synthese/Sekretion von IGF-1. Im Zielgewebe wird der Typ 1 IGF-1-Rezeptor, welcher zum Insulinrezeptor homolog ist, durch IGF-1 aktiviert und die intrazelluläre Signalkette ausgelöst, wodurch mehrere Prozesse stimuliert werden, die zum Körperwachstum führen. Die metabolischen Wirkungen von IGF-1 führen zum Teil zur Stimulierung der Aufnahme von Glucose, Fettsäuren und Aminosäuren, so dass durch den Stoffwechsel Gewebewachstum gefördert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Folgende Wirkungen wurden für endogenes menschliches IGF-1 nachgewiesen:

Gewebewachstum

- Skelettwachstum findet an den Epiphysenfugen am Ende eines wachsenden Knochens statt. Wachstum und Stoffwechsel der Epiphysenfugenzellen werden direkt durch das Wachstumshormon und IGF-1 stimuliert.
- Organwachstum: Die Behandlung von an IGF-1-Mangel leidenden Ratten mit rh-IGF-1 führt zum Körper- und Organwachstum.
- Zellwachstum: IGF-1-Rezeptoren sind auf den meisten Zell- und Gewebe-Typen vorhanden. IGF-1 weist eine mitogene Aktivität auf, die zu einer vermehrten Zellzahl im Körper führt.

Kohlenhydratstoffwechsel

IGF-1 unterdrückt die hepatische Glucoseproduktion, stimuliert die periphere Glucosenutzung und kann den

Glucosespiegel im Blut senken und Hypoglykämie verursachen.
IGF-1 hat eine hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion.

Knochen-/Mineralstoffwechsel

Zirkulierendes IGF-1 spielt eine wichtige Rolle beim Aufbau und Erhalt der Knochenmasse. IGF-1 erhöht die Knochendichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

INCRELEX wurde in 5 klinischen Studien untersucht (4 offene und 1 doppelblinde Studie mit Placebo-Kontrollgruppe). Dabei wurden 92 pädiatrischen Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel Mecasermin-Dosen von 60 bis 120 µg/kg zweimal täglich subkutan gegeben. Die Kriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studie waren extrem kleiner Körperwuchs, langsames Wachstum, niedrige IGF-1-Serumkonzentration und normale Wachstumshormonsekretion.

83 von 92 pädiatrischen Patienten waren zum Studienbeginn (Baseline) nicht mit INCRELEX vorbehandelt und 81 beendeten eine mindestens 1-jährige Behandlung mit INCRELEX. Baseline-Charakteristika für die 81 Patienten, die in der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse der Kombination aller Studien untersucht wurden, waren (Mittelwert ± SD): Chronologisches Alter (Jahre): 6,8 ± 3,8; Größe (cm): 84,1 ± 15,8; Körpergrößen-SDS: -6,9 ± 1,8; Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): 2,6 ± 1,7; Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1-SDS: -4,2 ± 2,0 und Knochenalter (Jahre): 3,8 ± 2,8. Aus dieser Gruppe hatten 72 (89%) einen Laron-Syndrom-ähnlichen Phänotyp, 7 (9%) eine Deletion des Wachstumshormon-Gens, 1 (1%) neutralisierende Antikörper gegen das Wachstumshormon und 1 (1%) hatte einen isolierten genetischen Wachstumshormon-Mangel. 46 Patienten (57%) waren männlich; 66 (81%) waren Kaukasier. 74 Patienten (91%) waren zum Behandlungsbeginn im präpubertären Alter.

Die jährlichen Ergebnisse bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS und Körpergrößen-SDS sind bis zum Jahr 8 in Tabelle 2 aufgeführt. Bei 75 Patienten waren die Daten zur Wachstumsgeschwindigkeit vor Behandlungsbeginn verfügbar. Die Wachstumsgeschwindigkeiten eines gegebenen Behandlungsjahres wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests mit den vor der Behandlung erfassten Wachstumsgeschwindigkeiten der gleichen Patienten, die das Behandlungsjahr abgeschlossen hatten, verglichen. Die Wachstumsgeschwindigkeit blieb von Jahr 2 bis Jahr 8 statistisch höher als die der Baseline. Für die 21 nicht vorbehandelten Patienten mit fast Erwachsenengröße war der Mittelwert (± SD) des Unterschieds zwischen der beobachteten und der von Laron-Patienten erwarteten Größenzunahme etwa 13 cm (± 8 cm) nach durchschnittlich 11 Behandlungsjahren.

Tabelle 2: Jährliche Wachstumsergebnisse nach Anzahl der INCRELEX-Behandlungsjahre

	Vor Bhdlg.	***Jahr 1***	***Jahr 2***	***Jahr 3***	***Jahr 4***	***Jahr 5***	***Jahr 6***	***Jahr 7***	***Jahr 8***
Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert		+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-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0042	0,0486
Wachstumsgeschwindigkeiten-SDS									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert		+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-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003
Körpergrößen-SDS									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Mittelwert (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)
Mittelwert (SD) für Ab-		+0,8	+1,2	+1,4	+1,6	+1,7	+1,8	+1,7	+1,7

weichungen vom Vor Bhdlg.-Wert		(0,6)	(0,9)	(1,1)	(1,2)	(1,3)	(1,1)	(1,0)	(1,0)
p-Wert für Abweichungen vom Vor Bhdlg.-Wert [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Vor Bhdlg. = Vor der Behandlung; SD = Standardabweichung; SDS = Standard-Deviation-Score
[1] p-Werte für den Vergleich mit "Vor Bhdlg.-Werten" wurden mit Hilfe des gepaarten t-Tests berechnet.

Bei Patienten mit verfügbaren Daten zum Knochenalter, die mindestens 6 Jahre nach Beginn der Behandlung umfassten, war die durchschnittliche Zunahme der Knochenalterung vergleichbar mit der durchschnittlichen Zunahme des chronologischen Alters. Für diese Patienten scheint es, bezogen auf das chronologische Alter, kein signifikantes Fortschreiten der Knochenalterung zu geben.

Die Wirksamkeit ist dosisabhängig. Die Dosis von 120 µg/kg zweimal täglich subkutan war mit der größten Wachstumsantwort assoziiert.

Von allen Probanden (n = 92), die bezüglich Sicherheit überprüft wurden, berichteten 83% über mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Studien. Es gab während der Studien keine Todesfälle. Kein Patient hat die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Hypoglykämie war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung und das Verhältnis von Mahlzeiten und Dosierung muss angemessen beachtet werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Charakteristika

Resorption

Die absolute subkutane Bioverfügbarkeit von Mecasermin bei Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Mecasermin nach subkutaner Gabe bei gesunden Personen liegt bei ungefähr 100%.

Verteilung

Im Blut wird IGF-1 an 6 IGF-bindende Proteine (IGFBP) gebunden, dabei werden ca. 80% in einem Komplex mit IGFBP-3 und einer säurelabilen Untereinheit gebunden. IGFBP-3 liegt bei Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel reduziert vor, was eine erhöhte Clearance von IGF-1 bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen zur Folge hat. Nach subkutaner Gabe von INCRELEX mit einer Mecasermin-Dosis von 0,045 mg/kg bei 12 Patienten mit schwerem primärem IGF-1- Mangel wurde das gesamte IGF-1-Verteilungsvolumen (Mittelwert ± SD) auf 0,257 ± 0,073 l/kg geschätzt, wobei sich dieses schätzungsweise mit höheren Mecasermin-Dosen erhöhen wird. Über die Konzentration von ungebundenem IGF-1 nach der Anwendung von INCRELEX liegen nur begrenzt Informationen vor.

Biotransformation

Die Metabolisierung von IGF-1 wurde sowohl in der Leber als auch in den Nieren nachgewiesen.

Elimination

Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ des gesamten IGF-1 wird nach einer subkutanen Gabe von 0,12 mg/kg bei 3 pädiatrischen Patienten mit schwerem primärem IGF-1-Mangel auf 5,8 Stunden geschätzt. Die IGF-1-Gesamtclearance ist invers proportional zu den IGFBP-3-Konzentrationen, und die systemische IGF-1-Gesamtclearance wird auf 0,04 l/h/kg bei 3 mg/l IGFBP-3 in 12 Patienten geschätzt.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von INCRELEX bei Patienten im Alter über 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Kinder

Die Pharmakokinetik von INCRELEX bei Patienten im Alter unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Geschlecht

Bei Kindern mit primärem IGF-1-Mangel im Alter über 12 Jahren und bei gesunden Erwachsenen wurden keine ersichtlichen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt.

Ethnische Herkunft

Es liegen keine Informationen vor.

Nierenbeeinträchtigung

Es wurden keine Untersuchungen bei Kindern mit Nierenbeeinträchtigung durchgeführt.

Leberbeeinträchtigung

Es wurden keine Untersuchungen zur Bestimmung der Auswirkung einer Leberbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik von Mecasermin durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe

oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien, sondern in Tiermodellen unter Anwendung von Konzentrationen, die mit den klinischen Expositionskonzentrationen vergleichbar sind, beobachtet wurden und die für die klinische Anwendung eventuell relevant sind, waren:

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser Gabe, jedoch nicht nach subkutaner Anwendung (die normale klinische Art) untersucht. Diese Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Fertilität und Schwangerschaft schließen, aber aufgrund des unterschiedlichen Anwendungsweges ist die Relevanz dieser Ergebnisse unklar. Die Übertragung von Mecasermin durch die Plazenta wurde nicht untersucht.

Karzinogenes Potential

Mecasermin wurde Sprague-Dawley-Ratten mit einer Dosis von 0, 0,25, 1, 4 und 10 mg/kg/Tag bis zu 2 Jahre lang subkutan gegeben. Eine erhöhte Inzidenz von medullärer Nebennierenhyperplasie und Phäochromozytom wurde bei männlichen Ratten bei Dosen von 1 mg/kg/Tag und höher (gleich oder mehr als das 1-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) und bei weiblichen Ratten auf allen Dosisebenen (gleich oder mehr als das 0,3-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC) beobachtet.

Eine erhöhte Inzidenz von Keratoakanthomen der Haut wurde bei männlichen Ratten bei Dosen von 4 und 10 mg/kg/Tag beobachtet (gleich oder mehr als das 4-fache der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC). Eine erhöhte Inzidenz von Brustdrüsenkarzinom wurde bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen von 10 mg/kg/Tag beobachtet (gleich dem 7-fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis, basierend auf der AUC). Eine hohe Mortalität, sekundär zur IGF-1-induzierten Hypoglykämie, wurde in den Studien zur Karzinogenese beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Essigsäure 99 %
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 30 Tage bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch maximal 30 Tage bei 2ºC bis 8ºC gelagert werden. Für eine andere Dauer und andere Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch trägt der Anwender die Verantwortung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer 5 ml-Durchstechflasche (Glastyp I), die mit einem Stopfen (Bromobutyl/Isoprenpolymer) und einer Kappe (lackierter Kunststoff) verschlossen ist.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

INCRELEX wird als Lösung zur mehrfachen Anwendung geliefert.

Die Lösung sollte sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank klar sein. Falls die Lösung trüb ist oder Partikel aufweist, darf sie nicht injiziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/07/402/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. August 2007 / 3. August 2012

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.