De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Increlex®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Increlex® te waarborgen (RMA versie 03/2020).

INCRELEX® (mecasermine)

10 mg/ml oplossing voor injectie

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

INFORMATIE VOOR DE ARTS

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Increlex® voor te schrijven (en/of te gebruiken en/of af te leveren). De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".

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). INCRELEX® is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar bij gebrek aan gegevens over doeltreffendheid en veiligheid.

Ernstige primaire IGFD wordt gedefinieerd door:

- lengte standaarddeviatiescore $\leq -3{,}0$ en
- basale IGF-1-spiegels lager dan het 2,5^{e} percentiel voor leeftijd en geslacht, en
- voldoende groeihormoon (GH)
- Uitsluiting van secundaire vormen van IGF-1-deficiëntie, zoals ondervoeding, hypopituïtarisme, hypothyroïdie 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.

Documentatie van Primaire IGF-1 deficiëntie

De patiënt komt enkel in aanmerking voor een behandeling met INCRELEX® indien een ernstige primaire IGF-1 deficiëntie (zoals gedefinieerd hierboven) werd gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt.

Tevens dient men mogelijke risicofactoren op het ontwikkelen van neoplasieën na te gaan om zo een contra-indicatie voor een behandeling met INCRELEX® uit te sluiten.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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.

Dosering

Het is belangrijk de correcte dosis te respecteren. Gelieve de dosis volgens de bijsluiter en dosisgids toe te dienen om overdosering te vermijden. In het geval er tekenen zouden zijn van overdosering, dient u onmiddellijk de behandeling te staken of de dosis te verminderen.
De behandeling dient definitief gestaakt te worden bij het ontstaan van een neoplasie.

Acute overdosering kan tot hypoglykemie leiden.
Behandeling van een acute overdosis 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 parenteraal glucagon nodig zijn om de hypoglykemische effecten te keren.

Risico's, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen

Goed- en kwaadaardige neoplasmata

Er is een hoger risico op goedaardige en kwaadaardige neoplasie bij kinderen en jongeren tot 18 jaar behandeld met INCRELEX®, omdat IGF-1 een rol speelt in het ontstaan en verloop van goedaardige en kwaadaardige tumoren. INCRELEX® is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve of vermoede neoplasieën, of een aandoening of medische geschiedenis die het risico op goedaardige of kwaadaardige neoplasieën verhoogt.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van zowel goedaardige als kwaadaardige neoplasieën 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. 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.

Ouders moeten bovendien worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van neoplasieën. Dit zou de kans vergroten dat een ontwikkeling van het neoplasma wordt herkend en dat passende medische zorg zo vroeg mogelijk wordt gezocht. Ouders dienen eveneens op de hoogte gebracht te worden van het mogelijke voordeel van een behandeling met INCRELEX®.

Bij de ontwikkeling van goedaardige of kwaadaardige neoplasie moet de behandeling met INCRELEX® beslist worden stopgezet en moet passende gespecialiseerde medische zorg gezocht worden.

Hypoglykemie

Increlex kan insulineachtige hypoglykemische effecten hebben.
Van de 115 (28%) personen die één of meerdere episodes van hypoglykemie hadden, vertoonden 6 personen één- of meermaals een hypoglykemisch insult.

Vandaar dat **INCRELEX® kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje dient te worden toegediend** als subcutane injectie om hypoglykemische episodes te voorkomen (deze kunnen optreden in de beginfase van de behandeling maar nemen af bij voortzetting van de behandeling)[1].
Er dient speciale aandacht te worden besteed aan jonge kinderen, kinderen met een hypoglykemie in de anamnese en kinderen met een onregelmatig eetpatroon.

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

Uit voorzorgsmaatregel moeten patiënten en hun ouders/zorgverleners gevraagd worden om **intense fysieke activiteit te vermijden binnen de 2 tot 3 uur na toediening van de injectie**, in het bijzonder bij de start van de Increlex®-behandeling, totdat een goed verdragen dosis van Increlex® is vastgesteld[3].

Patiënten en hun ouders/zorgverleners moeten geïnformeerd worden over hoe ze de **symptomen en tekenen van hypoglykemie kunnen herkennen en hoe ze hypoglykemie kunnen voorkomen[2].** Ze moeten ook voorgelicht worden over de behandeling van ernstige hypoglykemie indien deze zou optreden (bijv. injectie van glucagon).

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.

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

Acute overdosering kan tot hypoglykemie leiden.
Behandeling van een acute overdosis met INCRELEX® 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 parenteraal glucagon nodig zijn om de hypoglykemische effecten te keren.

Echocardiogram

Bij alle patiënten wordt aanbevolen een echocardiogram te maken voordat met INCRELEX® 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.

Neus, keel en oor

De neus, keel en oren van de patiënt dienen regelmatig onderzocht te worden. Bij gebruik van INCRELEX® is melding gemaakt van hypertrofie van lymfoïde weefsel (bijvoorbeeld de tonsillen) gepaard gaande met complicaties als **snurken, slaapapneu en chronische middenoorafscheiding.** Wanneer klinische symptomen worden gevonden, dienen dergelijke potentiële complicaties te worden uitgesloten of een passende behandeling te worden ingesteld.

Intracraniële hypertensie

Er is **intracraniële hypertensie (IH) met papiloedeem, visusveranderingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken** gerapporteerd bij met INCRELEX® behandelde patiënten, zoals dat ook gerapporteerd is bij therapeutische toediening van GH. De met IH geassocieerde verschijnselen en symptomen verdwenen na het onderbreken van de toediening.
Fundoscopisch onderzoek wordt aanbevolen **bij aanvang en periodiek** in de loop van de INCRELEX®-behandeling, en wanneer zich klinische symptomen voordoen (bijv. gezichtsproblemen, ernstige aanhoudende hoofdpijn, misselijkheid en/of braken)[3].

Skeletafwijkingen

Bij patiënten die snel groeien, kunnen **epifysiolyse van de femurkop en progressie van scoliose** optreden. Tijdens behandeling met INCRELEX® dient te worden gelet op deze aandoeningen en andere symptomen 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.**

Stoornissen t.h.v. de injectieplaats

Hypertrofie op de injectieplaats 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.
De injectieplaats dient te worden afgewisseld voor iedere injectie om lipohypertrofie op de injectieplaats te vermijden.

Systemische of lokale overgevoeligheid, anafylaxie

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/zorgverleners 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.[3]

Overdosering kan leiden tot suprafysiologische IGF-I-waarden en kan het risico verhogen op benigne en maligne neoplasieën. Daarom mag de maximale dagelijkse dosis niet worden overschreden.

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.

Antistoffen tegen Increlex®

Zoals met alle proteïne geneesmiddelen, kunnen sommige patiënten **antistoffen tegen Increlex®** ontwikkelen. Er werd geen remming van de groei waargenomen als gevolg van de ontwikkeling van antistoffen.
Personen met een allergische reactie op geïnjecteerd IGF-1, personen met onverwacht hoge IGF-1-bloedwaarden na een injectie of personen 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 IgEs, persisterende antilichamen of neutraliserende antilichamen. In dergelijke gevallen moeten instructies voor het testen op antilichamen overwogen worden.

In dergelijke gevallen moeten de **instructies voor het testen op antistoffen** gevolgd worden[3]:
Een serumstaal, van tenminste 1.0 mL, dient op de volgende manier te worden voorbereid:
Een staal vol bloed van ten minste 2 mL dient afgenomen te worden in een serum separator tube (SST) in nuchtere toestand, 1 à 2 uur vóór de volgende Increlex® injectie, indien de patiënt nog wordt behandeld. Men laat dit staal gedurende 30 min (maximum 60 min) stollen op kamertemperatuur in verticale positie. Onmiddellijk na de stolling dient het staal gecentrifugeerd te worden gedurende 10 à 15 min aan 1800 toeren per minuut bij 4°C. Het serum wordt daarna vanuit de SST tube in een cryotube (bijv Nunc vial) overgebracht en onmiddellijk ingevroren aan minus -22°C ± 4°C.
Elke staal dient voorzien te worden van een label met vermelding van de initialen van de patiënt, geboortedatum, geslacht, datum en tijdstip van de afname en de naam van de arts, ziekenhuis en land.
Hierna dient u onmiddellijk contact op te nemen met Ipsen, via telefoon 09/243.96.00 of via e-mail pharmacovigilance.belgium@ipsen.com om de verzending van het staal te bespreken.

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 geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is daarom nagenoeg 'natriumvrij'.

Informatie voor de patiënt

De behandelende arts is verantwoordelijk om de volgende patiëntenmaterialen te bespreken en te overhandigen aan de patiënt:

- informatiebrochure voor de patiënt
- doseringsgids en dosiscalculator

Ouders en de patiënt dienen ingelicht te worden over :

- de risico-baten van een behandeling met INCRELEX
- hoe zij attentief kunnen zijn naar tekenen van de mogelijke ontwikkeling van een nieuwe tumor
- mogelijke reacties zoals allergische reacties en hypoglykemie

U kan steeds bovenvermeld materiaal voor de patiënt bijbestellen door contact op te nemen met Ipsen, via telefoon 09/243.96.00 of via e-mail pharmacovigilance.belgium@ipsen.com.

Deze materialen zijn eveneens gepubliceerd op de website van het FAGG met betrekking tot de additionele risicobeperkende activiteiten :
www.fagg.be → informatie voor professionelen → goedgekeurde RMA materialen.

Referenties

1. Backeljauw PF, Underwood LE. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulinlikegrowth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinicalresearch center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1504-1510.
2. Backeljauw PF, Chernausek SD. Treatment of Insulin-Like Growth Factor Deficiency with IGF-1: Studies in Humans. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 1): 21-27.
3. Increlex SmPC.

Melden van bijwerkingen

Melden van bijwerkingen De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Increlex® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be .
Het postbusadres van het FAGG (Postbus 97, 1000 Brussel Madou) kan ook gebruikt worden.