

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INCRELEX 10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 10 mg di mecasermina*.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 40 mg di mecasermina*.

*La mecasermina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) umano derivato da DNA ricombinante prodotto in *Escherichia coli*.

Eccipienti con effetti noti:

Un ml contiene 9 mg di alcol benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezioni).

Liquido da incolore a leggermente giallo e da limpido a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento a lungo termine del deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti dai 2 ai 18 anni con deficit primario grave, confermato, del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGFD primario).

L'IGFD primario severo è definito da:

- SDS per l'altezza $\leq -3,0$ e
- livelli di IGF-1 basali inferiori al 2,5° percentile per età e sesso, e
- non insufficienza di ormone della crescita (GH).
- Vanno escluse: forme secondarie di deficit di IGF-1, secondarie ad esempio a malnutrizione, ipopituitarismo, ipotiroidismo o trattamento cronico con dosi farmacologiche di antinfiammatori steroidei.

L'IGFD primario severo include pazienti con mutazioni nel recettore del GH (GHR), con alterazioni della via di trasmissione post-GHR e difetti del gene dell'IGF-1; questi soggetti non presentano deficit di GH e quindi si può prevedere che non rispondano adeguatamente al trattamento con GH esogeno. In alcuni casi, quando ritenuto necessario, il medico può decidere di confermare la diagnosi eseguendo un test di generazione di IGF-1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con mecasermina deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nella gestione di pazienti con disturbi della crescita.

Posologia

La dose deve essere individualizzata per ogni paziente. La dose iniziale raccomandata di mecasermina è 0,04 mg/kg di peso del corpo due volte al giorno tramite iniezione sottocutanea. Se per almeno una settimana non si verifica alcuna reazione avversa, la dose può essere aumentata con incrementi di 0,04 mg/kg fino alla dose massima di 0,12 mg/kg somministrata due volte al dì. Non devono essere superati dosaggi superiori a 0,12 mg/kg, somministrati due volte al giorno, poiché questo può aumentare il rischio di neoplasia (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.8).

Se la dose raccomandata non è tollerata dal paziente, può essere preso in considerazione un trattamento con dosi inferiori. Il successo del trattamento deve essere valutato sulla base delle velocità di crescita staturale. La dose più bassa che è stata associata ad un aumento significativo della crescita su base individuale è 0,04 mg/kg somministrata due volte al dì.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di mecasermina nei bambini sotto i 2 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Pertanto questo medicinale non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Ci sono dati limitati riguardanti la farmacocinetica di mecasermina nei bambini con compromissione epatica, in questa popolazione specifica di pazienti affetti da IGFD primario severo. Si raccomanda di individualizzare la dose per ciascun paziente come descritto nella posologia riportata di seguito.

Compromissione renale

Ci sono dati limitati riguardanti la farmacocinetica di mecasermina nei bambini con compromissione renale, in questa popolazione specifica di pazienti affetti da IGFD primario severo. Si raccomanda di individualizzare la dose per ciascun paziente come descritto nella posologia riportata di seguito.

Modo di somministrazione

INCRELEX deve essere somministrato per iniezione sottocutanea poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino. Se con le dosi raccomandate, nonostante un'adeguata assunzione di cibo, si manifesta l'ipoglicemia, la dose deve essere ridotta. Se il paziente, per qualsiasi motivo, è impossibilitato a mangiare, INCRELEX deve essere sospeso. La dose di questo medicinale non deve mai essere aumentata per compensare una o più dosi omesse.

I siti di iniezione devono essere cambiati ad ogni iniezione.

INCRELEX non deve essere somministrato per via endovenosa.

Precauzioni da seguire prima di manipolare o somministrare il medicinale

La soluzione deve essere limpida immediatamente dopo essere stata presa dal frigorifero. Se la soluzione è torbida o contiene particelle, non deve essere iniettata.

INCRELEX deve essere somministrato con siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Il volume delle siringhe deve essere abbastanza piccolo da permettere il prelievo della dose dal flaconcino con adeguata accuratezza.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

INCRELEX è controindicato in bambini ed adolescenti con neoplasia attiva o sospetta, o qualsiasi condizione o storia clinica che aumenti il rischio di neoplasia benigna o maligna.

La terapia deve essere interrotta se si sviluppa un'evidenza di neoplasia.

Dal momento che INCRELEX contiene alcol benzilico, non deve essere somministrato a bambini prematuri o a neonati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tumori benigni e maligni.

Esiste un maggiore rischio di neoplasie benigne e maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con INCRELEX, poiché IGF-1 svolge un ruolo nell'insorgenza e nella progressione di tumori benigni e maligni.

Successivamente all'immissione in commercio, si sono osservate neoplasie, sia benigne che maligne, in bambini e in adolescenti che hanno ricevuto il trattamento con INCRELEX. Questi casi osservati rappresentano una varietà di differenti malignità e includono anche malignità generalmente non osservate nei bambini. (vedere paragrafo 4.8). Un aumentato rischio di neoplasia può essere maggiore nei pazienti che ricevono INCRELEX per un uso non approvato o a dosi superiori rispetto quelle raccomandate. Le attuali conoscenze sulla biologia di IGF-1 suggeriscono che IGF-1 giochi un ruolo nella malignità di tutti gli organi e tessuti. I medici devono perciò vigilare su qualsiasi sintomo di una potenziale malignità. Se si sviluppa una neoplasia benigna o maligna, il trattamento con INCRELEX deve essere interrotto in maniera definitiva e devono essere adottate appropriate cure mediche specialistiche.

Mecasermina non sostituisce il trattamento con GH.

Mecasermina non deve essere usato per promuovere la crescita nei pazienti con epifisi saldate.

Mecasermina deve essere somministrato poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino, poiché può avere effetti ipoglicemizzanti insulino-simili. Particolare attenzione deve essere riservata ai bambini piccoli, ai bambini con una pregressa storia di ipoglicemia e ai bambini che non assumono il cibo in maniera regolare. I pazienti devono evitare di intraprendere attività ad alto rischio nelle 2-3 ore successive all'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con mecasermina, finché non viene stabilita una dose ben tollerata di INCRELEX. Se una persona con grave ipoglicemia è priva di conoscenza o incapace di ingerire cibo normalmente, può essere necessaria un'iniezione di glucagone. Le persone con una pregressa storia di ipoglicemia grave devono avere il glucagone a disposizione. Al momento della prescrizione iniziale, i medici devono educare i genitori su segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia, inclusa l'iniezione di glucagone.

È possibile che le dosi di insulina e/o di altri medicinali ipoglicemizzanti debbano essere ridotte per i soggetti diabetici che usano questo medicinale.

L'esecuzione di un ecocardiogramma è consigliata in tutti i pazienti, prima dell'inizio del trattamento con mecasermina. Anche i pazienti che terminano il trattamento devono eseguire un ecocardiogramma. I pazienti che presentano alterazioni all'ecocardiogramma o sintomi che interessano l'apparato cardiovascolare devono essere seguiti regolarmente con valutazioni ecocardiografiche.

Ipertrofia del tessuto linfoide (ad esempio, quello tonsillare) associata a complicanze, come ad esempio il russare, l'apnea nel sonno e versamenti cronici a carico dell'orecchio medio sono state segnalate con l'uso di questo medicinale. I pazienti devono sottoporsi, periodicamente e all'insorgere di sintomi clinici, alle opportune valutazioni per escludere tali potenziali complicanze o per iniziare l'appropriato trattamento.

Ipertensione intracranica con papilledema, alterazione del visus, cefalea, nausea e/o vomito sono stati osservati nei pazienti trattati con mecasermina, così come con la somministrazione terapeutica di GH. I segni e i sintomi associati all'ipertensione intracranica si sono risolti dopo la sospensione del trattamento. L'esame oftalmoscopico è consigliato all'inizio, periodicamente durante la terapia a base di mecasermina ed all'insorgere di sintomi clinici.

Slittamento dell'epifisi della testa del femore (con potenziale necrosi avascolare) e progressione della scoliosi possono verificarsi nei pazienti in rapida crescita. Queste condizioni e altri sintomi e segni noti per essere associati al trattamento con GH in generale devono essere monitorati durante il trattamento con mecasermina. Occorre valutare attentamente ogni paziente che lamenti la comparsa di claudicatio o dolori all'anca o al ginocchio.

Esperienza post-marketing: casi di ipersensibilità, orticaria, prurito ed eritema, a livello sistemico e/o localizzati al sito di iniezione sono stati riportati in pazienti trattati con INCRELEX. È stato anche riportato un piccolo numero di casi che hanno richiesto ospedalizzazione per sospetto di anafilassi. I genitori ed i pazienti devono essere informati che tali reazioni sono possibili e che se si verifica una reazione allergica sistemica, il trattamento deve essere interrotto e occorre ricorrere prontamente alle cure di un medico.

Il trattamento deve essere riconsiderato se dopo un anno i pazienti rimangono non responsivi.

Le persone che hanno reazioni allergiche in seguito all'iniezione di IGF-1, che hanno valori ematici di IGF-1 inaspettatamente alti dopo l'iniezione, o che non mostrano una risposta in termini di crescita senza alcuna causa identificata, potrebbero avere una risposta anticorpale all'IGF-1 iniettato. Questo può essere dovuto rispettivamente alla produzione di IgE anti IGF-1, di anticorpi che rallentano l'eliminazione di IGF-1 oppure di anticorpi neutralizzanti. In tali casi, devono essere considerate le istruzioni relative al test di screening per gli anticorpi.

Eccipienti:

INCRELEX contiene 9 mg/ml di alcol benzilico come conservante.

L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattoidi nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè **essenzialmente** "senza sodio".

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità delle specialità medicinali biologiche, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Le dosi di insulina o di altri prodotti ipoglicemizzanti potrebbero necessitare una riduzione (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/ Contraccezione in maschi e femmine

Per tutte le donne in età fertile, è raccomandato l'accertamento di esito negativo al test di gravidanza prima del trattamento con mecasermina. Si raccomanda, inoltre, che tutte le donne in età fertile utilizzino una contraccezione adeguata durante il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati o vi è una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di mecasermina in donne in gravidanza.

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Si raccomanda di non allattare con latte materno durante l'assunzione di INCRELEX, in quanto non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di mecasermina nel latte umano.

Fertilità

Mecasermina è stata testata in uno studio di teratogenesi sul ratto nel quale non sono stati riscontrati effetti sul feto fino alla dose di 16 mg/kg (20 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) in base all'area di superficie corporea) e in uno studio di teratogenesi sul coniglio in cui non sono stati riscontrati effetti sul feto alla dose di 0.5 mg/kg (2 volte la MHRD in base all'area di superficie corporea). Mecasermina non ha effetti sulla fertilità nei ratti nei quali è stato somministrato per via endovenosa alle dosi di 0.25, 1 e 4 mg/die (fino a 4 volte l'esposizione clinica con MRHD sulla base della AUC).

Gli effetti di mecasermina sul nascituro non sono stati studiati. Pertanto, non ci sono informazioni mediche sufficienti per stabilire se ci siano rischi significativi per il feto. Non sono stati condotti studi con mecasermina su donne che allattano seno con latte materno. INCRELEX non deve essere somministrato in donne in gravidanza o in allattamento. Un test di gravidanza negativo ed una contraccezione adeguata è necessaria in tutte le donne in pre-menopausa che ricevono INCRELEX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

INCRELEX può avere una maggiore influenza sull'abilità di guidare o usare macchinari in caso di un episodio di ipoglicemia. L'ipoglicemia è una reazione avversa molto comune.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati relativi alle reazioni avverse sono derivati da uno studio clinico su un totale di 413 soggetti con IGFD primario grave. I dati sono stati raccolti anche da fonti post-marketing.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici sono state cefalea (44%) ipoglicemia (28%), vomito (26%) ipertrofia del sito di iniezione (17%), otite media (17%).

Ipertensione intracranica/aumento di pressione intracranica si è manifestata in 4 (0.96 %) dei pazienti trattati durante gli studi clinici e in soggetti naïve al trattamento di età tra i 7 e 9 anni.

Durante studi clinici condotti in altre indicazioni che hanno coinvolto un totale di circa 300 pazienti, manifestazioni da ipersensibilità locale e/o sistemica sono state riportate nell'8% dei pazienti. Nella fase di utilizzo post-marketing sono stati anche riportati casi di ipersensibilità sistemica, di cui alcuni casi erano indicativi di anafilassi. Sono state riportate anche reazioni allergiche locali nel post-marketing.

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi a mecasermina. Non è stato osservato alcun effetto sulla crescita come conseguenza dello sviluppo di anticorpi.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 contiene le reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$) e non comuni ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$) che si sono verificate durante gli studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Altre reazioni avverse sono state identificate durante l'uso di INCRELEX dopo la sua approvazione. Poiché queste reazioni sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza (non note).

Tabella 1: reazioni avverse

Classificazione sistemica organica	Reazioni osservate negli studi clinici	Reazioni osservate nella fase post-marketing
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune: Ipertrofia del timo	
Patologie del sistema immunitario		<u>Non note</u> : ipersensibilità sistemica (anafilassi, orticaria generalizzata, angioedema, dispnea), reazioni allergiche locali al sito di iniezione (prurito, orticaria)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Molto comune</u> : ipoglicemia <u>Comune</u> : Crisi convulsiva ipoglicemica, iperglicemia	
Disturbi psichiatrici	<u>Non Comune</u> : Depressione, nervosismo	
Patologie del sistema nervoso	<u>Molto comune</u> : Cefalea <u>Comune</u> : Convulsioni, capogiro, tremore <u>Non Comune</u> : ipertensione intracranica benigna	
Patologie dell'occhio	<u>Comune</u> : Papilledema	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Molto comune</u> : Otite media <u>Comune</u> : Ipoacusia, dolore dell'orecchio, versamento dell'orecchio medio	

Classificazione sistemica organica	Reazioni osservate negli studi clinici	Reazioni osservate nella fase post-marketing
Patologie cardiache	<u>Comune</u> : Soffio cardiaco, tachicardia Non comuni: Cardiomegalia, ipertrofia ventricolare, insufficienza della valvola mitrale, insufficienza della valvola tricuspide	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Comune</u> : Sindrome da apnea notturna, ipertrofia adenoidea, ipertrofia tonsillare, russamento	
Patologie gastrointestinali	<u>Molto Comune</u> : Vomito, dolore addominale superiore <u>Comune</u> : dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> : Ipertrofia cutanea anomalia dell'assetto pilifero	<u>Non note</u> : alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto Comune</u> : Artralgia, dolore alle estremità. <u>Comune</u> : scoliosi, mialgia	
Neoplasie benigne, maligne e aspecifiche (inclusi cisti e polipi)	<u>Comune</u> : Nevo melanocitico	<u>Non note</u> : tumori benigni e maligni
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Comune</u> : Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> : Ipertrofia a livello del sito di iniezione, contusione nel sito di iniezione <u>Comune</u> : dolore al sito di iniezione reazione nel sito di iniezione (ematoma, eritema, indurimento, emorragia, irritazione), <u>Non comuni</u> : eruzione cutanea al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, lipoipertrofia	
Esami diagnostici	<u>Non Comune</u> : aumento di peso	
Procedure mediche e chirurgiche	<u>Comune</u> : applicazione di tubo di ventilazione transtimpanico	

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori

Successivamente all'immissione in commercio, si sono osservate neoplasie, sia benigne che maligne, in bambini e in adolescenti che hanno ricevuto il trattamento con INCRELEX. Questi casi osservati sono caratterizzati da una varietà di differenti malignità e includono anche malignità generalmente non osservate nei bambini. (vedere paragrafo 4.4 e 4.3).

Ipersensibilità locale/sistemica

Studi clinici: nel corso di studi clinici in altre indicazioni (in totale approssimativamente 300 pazienti) l'8% di pazienti ha riportato una reazione di ipersensibilità locale e/ o sistemica. Tutti i casi erano di lieve o moderata gravità e nessuno era grave.

Relazioni post-marketing: ipersensibilità sistemica ha incluso sintomi come anafilassi, orticaria generalizzata, angioedema e dispnea. I sintomi nei casi indicativi di anafilassi includevano orticaria, angioedema e dispnea. Per alcuni pazienti è stata necessaria l'ospedalizzazione. Dopo ri-somministrazione del farmaco, i sintomi non si sono ripetuti in tutti i pazienti. Sono stati anche riportati casi di reazioni allergiche locali al sito di iniezione. In genere si trattava di prurito e orticaria.

Ipoglicemia

Dei 115(28%) soggetti che hanno manifestato uno o più episodi di ipoglicemia, 6 soggetti hanno manifestato una crisi convulsiva ipoglicemica in una o più occasioni. Ipoglicemia sintomatica è stata generalmente evitata quando un pasto o uno spuntino è stato consumato poco prima o poco dopo la somministrazione di INCRELEX.

Ipertrofia al sito di iniezione

Questa reazione si è verificata in 71 (17%) dei soggetti degli studi clinici ed è generalmente associata alla mancanza di una corretta rotazione dei siti di iniezione. Quando i siti di iniezione sono stati appropriatamente alternati, la condizione si è risolta.

Ipertrofia tonsillare

Questo è stato osservato in 38 (9%) soggetti, in particolare nei primi 2 anni di terapia con crescita tonsillare più ridotta negli anni successivi.

Russamento

Ciò è avvenuto in generale nel primo anno di trattamento, ed è stato segnalato in 30 soggetti (7%).

Iperensione intracranica/aumento di pressione intracranica

Si è presentata in 4 soggetti (0.96 %); In due soggetti INCRELEX è stato interrotto e non ripreso; in due soggetti l'evento non si è ripresentato alla ripresa del trattamento con INCRELEX a dosi ridotte. Tutti e 4 i soggetti si sono ripresi dall'evento senza sequele.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto può portare ad ipoglicemia. Il trattamento del sovradosaggio acuto di mecamermina deve essere finalizzato ad alleviare gli effetti ipoglicemizzanti. Deve essere assunto cibo o glucosio per via orale. Se il sovradosaggio causa perdita di conoscenza, è possibile che sia necessaria la somministrazione di glucosio per via endovenosa o di glucagone per via parenterale per invertire gli effetti ipoglicemici.

Il sovradosaggio per un periodo prolungato può determinare la comparsa di segni e sintomi di acromegalia o gigantismo. Il sovradosaggio può portare a livelli sovrafisiologici di IGF-1 e può aumentare il rischio di tumore benigno e maligno.

In caso di sovradosaggio acuto o cronico, Increlex deve essere immediatamente interrotto. Se Increlex venisse reintrodotta, la dose non dovrà eccedere il dosaggio giornaliero raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari e ipotalamici ed analoghi, somatropina e agonisti della somatropina. Codice ATC: H01AC03.

La mecasermina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo I umano (rhIGF-1) prodotto con tecnologia del DNA ricombinante. L'IGF-1 è composto da 70 aminoacidi in una catena singola con tre ponti disolfuro intramolecolari e peso molecolare di 7649 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'IGF-1 umano endogeno. La proteina rhIGF-1 è sintetizzata in batteri (*E. coli*), che sono stati modificati tramite l'aggiunta del gene per l'IGF-1 umano.

Meccanismo d'azione

Il fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) è il principale mediatore ormonale della crescita staturale. In circostanze normali, l'ormone somatotropo (GH) si lega al suo recettore nel fegato e in altri tessuti, stimolando la sintesi/secrezione di IGF-1. Nei tessuti bersaglio il recettore di Tipo 1 dell'IGF-1, che è omologo del recettore dell'insulina, viene attivato dall'IGF-1, portando alla trasduzione intracellulare del segnale che stimola molteplici processi che portano alla crescita staturale. Le azioni metaboliche dell'IGF-1 sono in parte volte a stimolare l'assorbimento di glucosio, acidi grassi e aminoacidi in modo che il metabolismo possa supportare i tessuti in crescita.

Effetti farmacodinamici

Per l'IGF-1 umano endogeno sono state dimostrate le seguenti azioni:

Crescita dei tessuti

La crescita dello scheletro avviene nelle cartilagini di accrescimento epifisarie in corrispondenza delle estremità di un osso in crescita. La crescita e il metabolismo delle cellule a livello delle cartilagini epifisarie di accrescimento sono direttamente stimolate dal GH e dall'IGF-1.

Crescita degli organi: il trattamento con rhIGF-1 di ratti che presentavano un deficit di IGF-1 ha determinato la crescita del corpo nel suo complesso e degli organi.

Crescita delle cellule: i recettori dell'IGF-1 sono presenti nella maggior parte delle cellule e dei tessuti. L'IGF-1 possiede attività mitogenica che porta ad un aumento del numero di cellule nel corpo.

Metabolismo dei carboidrati

L'IGF-1 sopprime la produzione epatica di glucosio, stimola l'utilizzo periferico del glucosio e può abbassare la glicemia e causare ipoglicemia.

L'IGF-1 ha effetti inibitori sulla secrezione di insulina.

Metabolismo osseo/minerale

L'IGF-1 in circolo svolge un ruolo importante nell'acquisizione e mantenimento della massa ossea. L'IGF-1 incrementa la densità ossea.

Efficacia e sicurezza clinica

Con INCRELEX sono stati condotti cinque studi clinici (4 in aperto e 1 in doppio cieco, controllato verso placebo). 92 pazienti pediatriche con IGF1D primario severo hanno ricevuto dosi sottocutanee di mecasermina, in genere da 60 a 120 µg/kg somministrate due volte al giorno (BID). I pazienti sono stati arruolati negli studi sulla base di statura particolarmente bassa, crescita lenta, basse concentrazioni sieriche di IGF-1 e normale secrezione di GH. Ottantatre (83) di 92 pazienti erano naïve a INCRELEX alla valutazione basale e 81 hanno completato almeno un anno di trattamento con INCRELEX. Le caratteristiche alla valutazione basale degli 81 pazienti valutati nelle analisi primaria e secondaria relative all'efficacia degli studi combinati erano (media ± DS): età cronologica (in anni): 6,8 ± 3,8; fascia d'età (anni): da 1,7 a 17,5; altezza (cm): 84,1 ± 15,8; SDS per l'altezza: -6,9 ± 1,8; velocità di crescita staturale (cm/anno): 2,6 ± 1,7; SDS per la velocità di crescita staturale: -3,4 ± 1,6; IGF-1 (ng/ml): 24,5 ± 27,9; IGF-1 SDS: - 4,2 ± 2,0; e età ossea (in anni): 3,8 ± 2,8. Tra questi, 72(89%) presentavano un fenotipo sindrome di Laron-simile; 7 (9%) presentavano delezione genica di

GH, 1 (1%) aveva anticorpi neutralizzanti il GH e 1 (1%) presentava un deficit genetico isolato di GH. Quarantasei (57%) dei soggetti erano maschi; 66 (81%) erano caucasici. Settantaquattro (91%) soggetti erano in età prepuberale al basale.

Nella Tabella 2 sono presentati i risultati per anno di trattamento relativi a velocità di crescita staturale, SDS per la velocità di crescita staturale e SDS per l'altezza fino all'anno di trattamento 8. I dati relativi alla velocità di crescita staturale pre-trattamento erano disponibili per 75 soggetti. Le velocità di crescita staturale ad un determinato anno di trattamento sono state confrontate con test-t per dati appaiati alle velocità di crescita staturale pre-trattamento degli stessi soggetti che hanno completato un anno di trattamento. Le velocità di crescita staturale dall'anno di trattamento 2 all'8 sono risultate statisticamente maggiori rispetto al basale.. Per il trattamento dei 21 soggetti naïve con altezza quasi adulta, la media (\pm SD) della differenza tra l'aumento in altezza osservato ed il valore atteso secondo Laron era approssimativamente 13 cm (\pm 8) dopo una media di 11 anni di trattamento.

Tabella 2: Crescita per anno per numero di anni di trattamento con INCRELEX

	Pre-tr.	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno	6° anno	7° anno	8° anno
Velocità di crescita staturale (cm/anno):									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Media (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)
Media (DS) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+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)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	\leq 0,0001	\leq 0,0001	0,0042	0,0486
SDS velocità di crescita staturale									
N	75	75	62	62	58	50	37	22	15
Media (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)
Media (DS) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+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)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	\leq 0,0001	0,0003
SDS altezza									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Media (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)
Media (SD) per variazione rispetto al periodo pre-trattamento		+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)
Valore di P per variazione rispetto al periodo pre-trattamento [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-tr. = Pre-trattamento; DS = Deviazione Standard ; SDS = Standard Deviation Score

[1] I valori di P per il confronto con i valori precedenti il trattamento sono stati calcolati usando test-t per dati appaiati.

Per i soggetti con età ossea disponibile per almeno 6 anni dopo l'inizio del trattamento, l'aumento medio dell'età ossea era paragonabile all'aumento medio dell'età cronologica; per questi soggetti, non sembra esserci alcun progresso clinicamente significativo di età ossea in relazione all'età cronologica. L'efficacia è dose dipendente. La dose di 120 µg/kg somministrata sotto cute e due volte al giorno è stata associata ad una maggiore risposta di crescita.

Tra tutti i soggetti inclusi nella valutazione di sicurezza (n = 92), l'83% dei soggetti ha riportato almeno un evento avverso durante il corso degli studi clinici. Non si sono verificati eventi di morte durante gli studi. Nessun soggetto ha interrotto il trattamento durante gli studi a causa di eventi avversi.

L'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente riportato ed una appropriata attenzione deve essere prestata all'alimentazione in relazione al dosaggio.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile ogni anno e questo RCP verrà aggiornato quando necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione sottocutanea di mecasermina nei soggetti con IGFD primario severo non è stata determinata. È stato osservato che la biodisponibilità di mecasermina dopo somministrazione sottocutanea in soggetti sani è di circa il 100%.

Distribuzione

Nel sangue, l'IGF-1 è legato a sei proteine leganti l'IGF (IGFBP), con l'80% circa legato come complesso con l'IGFBP-3 e ad una sub-unità acido labile. L'IGFBP-3 è ridotto nei soggetti con IGFD primario severo e ciò determina un aumento della clearance di IGF-1 in tali soggetti rispetto ai soggetti sani. Il volume totale di distribuzione dell'IGF-1 (media ± DS) dopo somministrazione sottocutanea di INCRELEX in 12 soggetti con IGFD primario severo è stato stimato essere di 0,257 (± 0,073) l/kg ad una dose di mecasermina di 0,045 mg/kg, e si ritiene che aumenti con l'aumento della dose di mecasermina. Sono disponibili informazioni limitate sulla concentrazione di IGF-1 non legato dopo la somministrazione di INCRELEX.

Biotrasformazione

È stato dimostrato che sia il fegato sia i reni metabolizzano l'IGF-1.

Eliminazione

Si è stimato che l'emivita ($t_{1/2}$) terminale media dell'IGF-1 totale dopo singola somministrazione sottocutanea di 0,12 mg/kg in tre pazienti pediatrici con IGFD primario severo è di 5,8 ore. La clearance dell'IGF-1 totale è inversamente proporzionale ai livelli sierici di IGFBP-3 e la clearance sistemica (CL/F) dell'IGF-1 totale è stata stimata essere, in 12 soggetti, pari a 0,04 l/h/kg con 3 mg/l di IGFBP-3.

Popolazioni speciali

Anziani

La farmacocinetica di INCRELEX non è stata studiata nei soggetti di età superiore a 65 anni.

Bambini

La farmacocinetica di INCRELEX non è stata studiata nei soggetti di età inferiore a 12 anni.

Sesso

Negli adolescenti con più di 12 anni affetti da IGFD primario e negli adulti sani non è stata osservata alcuna apparente differenza tra maschi e femmine nella farmacocinetica di INCRELEX.

Razza

Non sono disponibili informazioni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi su bambini con alterazioni della funzionalità renale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto delle alterazioni della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di mecasermina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione in clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Tossicità per la riproduzione

Nei ratti e nei conigli la tossicità sull'apparato riproduttivo è stata studiata dopo somministrazione per via endovenosa e non dopo somministrazione sottocutanea (la normale via di somministrazione utilizzata in clinica). Tali studi non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti in relazione alla fertilità e alla gravidanza, ma a causa della differente via di somministrazione la pertinenza di questi risultati non è chiara. Non è stato studiato il passaggio di mecasermina attraverso la placenta.

Potenziale cancerogeno

La mecasermina è stata somministrata per via sottocutanea ai ratti Sprague Dawley a dosi di 0; 0,25; 1; 4 e 10 mg/kg/giorno per un periodo che arriva fino a 2 anni. È stato osservato un aumento dell'incidenza di iperplasia della midollare surrenale e di feocromocitoma nei ratti maschi a dosi di 1 mg/kg/giorno o superiori (≥ 1 volte la dose prevista per l'esposizione in clinica con la dose massima consigliata nell'uomo [MRHD] calcolata in base all'AUC) e nei ratti femmina a tutti i livelli di dose ($\geq 0,3$ volte la dose prevista per l'esposizione in clinica con la MRHD calcolata in base all'AUC).

È stato osservato un aumento dell'incidenza di cheratoacantoma cutaneo nei ratti maschi a dosi di 4 e 10 mg/kg/giorno (≥ 4 volte la dose prevista per l'esposizione con la MRHD calcolata in base all'AUC). Un aumento dell'incidenza di carcinoma della ghiandola mammaria nei ratti sia maschi sia femmina è stato osservato negli animali trattati con 10 mg/kg/giorno (7 volte la dose prevista per l'esposizione con la MRHD in base all'AUC). Negli studi di carcinogenesi è stato osservato un aumento della mortalità secondaria ad ipoglicemia indotta da IGF-1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol benzilico
Sodio cloruro
Polisorbato 20
Acido acetico glaciale
Sodio acetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dopo l'apertura

La stabilità chimico-fisica nelle condizioni di utilizzo è stata dimostrata per 30 giorni a 2°C – 8°C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale può essere conservato fino a 30 giorni a 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione, dopo la prima apertura del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 5 ml (vetro tipo I) chiuso con tappo privo di lattice (polimero cloro-butile/isoprene) e sigillo (plastica colorata).

Ogni flaconcino contiene 4 ml di soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

INCRELEX viene fornito come soluzione multi-dose sterile.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/402/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 03 Agosto 2007

Data del rinnovo più recente: 16 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza AG
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Svizzera

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Francia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)₂**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive per la minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, al lancio, tutti i medici che possono prescrivere INCRELEX siano dotati di un "pacchetto di informazioni per il medico" contenente quanto segue:

- Informazioni sul prodotto
- Informazioni per il medico relative a INCRELEX (scheda informativa, guida per il dosaggio e un calcolatore di dose)
- Informazioni per il paziente

Le informazioni per il medico relative a INCRELEX devono contenere i seguenti principi chiave:

- Documentata diagnosi di deficit primario severo di IGF-1
- Istruire i genitori circa segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia, inclusa l'iniezione di glucagone.
- Informare i genitori riguardo al beneficio di INCRELEX, rispetto all'aumentato rischio di neoplasia benigna e maligna.
- INCRELEX è controindicato in caso di **neoplasia attiva o sospetta, o qualsiasi condizione o storia clinica che incrementi il rischio di neoplasia benigna o maligna** e, se si sviluppa un'evidenza di neoplasia, la terapia deve essere definitivamente interrotta .
- Documentare la valutazione della storia del paziente e i fattori di rischio per la malignità, al fine di assicurare che le controindicazioni siano state escluse.
- I genitori devono essere istruiti al fine di monitorare l'insorgenza di qualsiasi nuova crescita o segni e sintomi potenzialmente correlati a neoplasie benigne o maligne e, in caso di sospetto, riferirlo immediatamente al medico specialista competente.
- Prevenire il sovradosaggio seguendo rigorosamente le indicazioni raccomandate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e gestire qualsiasi effetto di sovradosaggio con l'interruzione del trattamento o una riduzione della dose.
- I pazienti devono essere sottoposti ad esame di orecchie, naso e gola periodicamente e all'insorgere di sintomi clinici per escludere potenziali complicanze o per iniziare il trattamento appropriato.
- Eseguire un esame oftalmoscopico di routine prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento o all'insorgere di sintomi clinici.
- Nei pazienti che hanno una rapida crescita, possono verificarsi slittamento dell'epifisi della testa del femore e progressione della scoliosi. Queste condizioni devono essere monitorate durante il trattamento con INCRELEX.
- Informare i genitori ed i pazienti che sono possibili reazioni allergiche sistemiche e che se si dovessero manifestare, il trattamento deve essere sospeso e occorre ricorrere prontamente all'intervento medico.
- Informazioni relative ai prelievi per un test di immunogenicità.

Le informazioni per il paziente relative a INCRELEX devono contenere i seguenti punti:

- INCRELEX deve essere somministrato poco prima o poco dopo un pasto o uno spuntino perchè ha effetti ipoglicemizzanti insulino-simili.
- I segni e i sintomi di ipoglicemia. Istruzioni sul trattamento dell'ipoglicemia. I genitori e gli operatori sanitari devono sempre garantire che il bambino abbia una fonte di zucchero. Istruzioni sulla somministrazione di glucagone qualora si verificasse una grave ipoglicemia.
- INCRELEX non deve essere somministrato se il paziente è impossibilitato a mangiare, per qualsiasi motivo. La dose di INCRELEX non deve essere mai raddoppiata per compensare una o più dosi omesse.

- Evitare di intraprendere attività ad alto rischio (ad esempio, l'intensa attività fisica) entro 2-3 ore dopo l'assunzione della dose, in particolare all'inizio del trattamento con INCRELEX, finché non è stabilita una dose ben tollerata di INCRELEX.
- Non appena vi sia il sospetto di sviluppo di una neoplasia benigna o maligna, i pazienti e i genitori devono riferire immediatamente al medico specialista competente.
- Istruzioni per cambiare e ruotare il sito di iniezione per ciascuna iniezione onde evitare lo sviluppo di lipoipertrofia.
- Istruzioni per segnalare l'insorgenza o il peggioramento di episodi di russamento che possono indicare un aumento della crescita di tonsille e/o adenoidi in seguito all'inizio del trattamento con INCRELEX.
- Segnalare al medico l'insorgenza di grave cefalea e vista offuscata associate a nausea e vomito.
- Segnalare al medico l'insorgenza di claudicatio o dolori all'anca o al ginocchio in modo che possano essere valutate.

Saranno inoltre disponibili una guida per la somministrazione e un calcolatore di dose, utilizzati dal medico e dai pazienti per avere a disposizione le informazioni sulla titolazione individuale delle dosi in modo da ridurre al minimo il rischio di errori di somministrazione del farmaco e l'ipoglicemia

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è definita "in circostanze eccezionali", pertanto ai sensi dell'articolo 14(8) del Regolamento (EC) No 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
PASS non interventistico: al fine di valutare la sicurezza di mecasermina nel lungo termine, dalla prima fase dell'infanzia sino all'età adulta, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve condurre e inviare i risultati di uno studio non interventistico sulla sicurezza (Registro Globale dei Pazienti Increlex)	Non applicabile, i rapporti annuali dello studio saranno presentati con la rivalutazione annuale