

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INCRELEX 10 mg/ml injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje mecaseerminum 10 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje mecaseerminum 40 mg.

Mecasermin je lidskému inzulinu podobný růstový faktor 1(IGF-1), odvozený z rekombinantní DNA, produkovaný v *Escherichia coli*.

Pomocné látky:

Jeden ml obsahuje 9 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Vodný roztok, čirý, bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K dlouhodobé léčbě růstových poruch dětí a dospívajících se závažnou primární deficiencí inzulinu podobného růstového faktoru 1 (primární IGFD).

Závažná primární IGFD je definována jako:

- skóre standardní odchylky od růstové normy $\leq -3,0$ a
- bazální hladina IGF-1 pod 2,5. percentil pro daný věk a pohlaví a
- dostatek GH.
- Vyloučení sekundárních forem deficience IGF-1, například podvýživy, hypothyroidismu nebo dlouhodobé léčby farmakologickými dávkami protizánětlivých steroidů.

Mezi pacienty se závažnou primární IGFD patří pacienti s mutacemi receptoru GH (GHR) a signální dráhy post-GHR a s poruchami genu IGF-1; tito pacienti nemají nedostatek růstového hormonu a proto se u nich nedá očekávat adekvátní odpověď na léčbu exogenním růstovým hormonem. Diagnózu se doporučuje potvrdit provedením testu tvorby IGF-1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem INCRELEX smějí předepisovat pouze lékaři s praxí v diagnostice a léčbě pacientů s poruchami růstu.

Dávka má být přizpůsobena konkrétnímu pacientovi. Doporučená počáteční dávka mecaseerminu je 0,04 mg/kg dvakrát denně subkutánní injekcí. Pokud se po dobu nejméně jednoho týdne neobjeví žádné nežádoucí události související s léčbou, dávku lze zvyšovat po krocích po 0,04 mg/kg na maximální dávku 0,12 mg/kg podávanou dvakrát denně. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním dávky vyšší než 0,12 mg/kg dvakrát denně u dětí se závažnou primární IGFD.

Jestliže pacient netoleruje doporučenou dávku, může být zvážena léčba nižší dávkou. Úspěch léčby by měl být hodnocen na základě růstové rychlosti. Nejnižší dávka spojená s významným zvýšením růstu na individuální bázi je 0,04 mg/kg 2x denně.

INCRELEX se má podávat krátce před jídlem nebo po něm. Pokud se při doporučené dávce vyskytne hypoglykémie i přes adekvátní příjem potravy, dávku je třeba snížit. Pokud pacient není schopen z jakéhokoli důvodu jíst, přípravek INCRELEX se nesmí podávat. Dávka mecaseмину se nikdy nesmí zvyšovat jako náhrada za jednu nebo více vynechaných dávek.

Místa aplikace se musí měnit tak, aby se každá injekce aplikovala na jiné místo.

INCRELEX se má podávat pomocí sterilních stříkaček a injekčních jehel na jedno použití. Stříkačky musí mít vhodnou velikost tak, aby bylo možno předepsanou dávku natáhnout z injekční lahvičky s přiměřenou přesností.

Podávání přípravku INCRELEX dětem mladším 2 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Intravenózní podání.

Aktivní nebo suspektní nádorové onemocnění. Pokud se rozvinou příznaky nádorového onemocnění, léčbu je třeba přerušit.

Benzylalkohol se nesmí podávat nedonošeným ani donošeným novorozencům.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem INCRELEX je nutno korigovat funkci štítné žlázy a nutriční deficiencie.

INCRELEX není náhrada za léčbu GH.

INCRELEX se nesmí používat k podpoře růstu u pacientů s uzavřenými epifýzami.

INCRELEX se má podávat krátce před jídlem nebo po jídle, protože může způsobovat hypoglykemické stavy podobně jako inzulín. Zvláštní pozornost je třeba věnovat malým dětem, dětem s hypoglykemií v anamnéze a dětem s nestálým příjmem potravy. Pacienti se musí vyhýbat jakýmkoli rizikovým činnostem 2-3 hodiny po aplikaci dávky, a to zejména na začátku léčby přípravkem INCRELEX, dokud nebude zjištěna dobře tolerovaná dávka přípravku INCRELEX. Pokud je pacient se závažnou hypoglykemií v bezvědomí nebo není z jakéhokoli jiného důvodu schopen normálně požit potravu, může být zapotřebí podat injekčně glukagon. Pacienti se závažnou hypoglykemií v anamnéze musí mít glukagon k dispozici. Na počátku léčby musí lékař poučit rodiče o známkách, příznacích a léčbě hypoglykémie, mimo jiné i o injekční aplikaci glukagonu.

U diabetiků, jimž je podáván INCRELEX, může být zapotřebí snížit dávky inzulínu a/nebo jiných hypoglykemik.

Před zahájením léčby přípravkem INCRELEX se doporučuje u všech pacientů provést echokardiografické vyšetření. Po ukončení léčby se má provést kontrolní echokardiografie. U pacientů s abnormálním nálezem v echokardiogramu nebo s příznaky kardiovaskulárního onemocnění se musí pravidelně provádět kontrolní echokardiografické vyšetření.

V souvislosti s použitím přípravku INCRELEX byla hlášena hypertrofie lymfoidní tkáně (např. tonzil), spojená s komplikacemi, jako je chrápání, spánkové apnoe a chronické efuze ze středouší. Pacienty je třeba pravidelně sledovat, zda se u nich neobjevují klinické příznaky, a případně vyloučit tyto potenciální komplikace nebo zahájit vhodnou léčbu.

U pacientů léčených přípravkem INCRELEX byly hlášeny intrakraniální hypertenze (IH) s papiloedémem, změnami vidění, bolestí hlavy, nevolností a/nebo zvracením, stejně jako u pacientů léčených terapeutickými dávkami GH. Znamky a příznaky související s IH vymizely po přerušení podávání tohoto přípravku. Na počátku léčby přípravkem INCRELEX, pravidelně v jejím průběhu a při výskytu klinických příznaků se doporučuje provést funduskopické vyšetření.

U pacientů s rychlým růstem se může objevit sklouznutí hlavice femorální epifýzy a progresse skoliózy. Tyto stavy a další známky a příznaky, o nichž je známo, že obecně souvisejí s léčbou GH, je nutno sledovat i během léčby přípravkem INCRELEX. Je nutno vyšetřit všechny pacienty, u nichž se objeví kulhání nebo kteří si stěžují na bolest v koleni nebo kyčli.

Stejně jako při podávání jiných exogenních bílkovin se mohou vyskytnout lokální nebo celkové alergické reakce. Rodiče i pacienty je nutno poučit o tom, že se tyto reakce mohou vyskytnout a že v případě jejich výskytu je nutno přerušit léčbu a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

Léčba by se měla znovu zvážit, pokud po roce zůstává pacient bez odpovědi.

Pacienti s alergickou reakcí na injekci IGF-1, pacienti s neobvykle vysokou hladinou IGF-1 v krvi po injekci nebo pacienti bez růstové reakce mohou mít reakci protilátek na injikovaný IGF-1. V takových případech postupujte podle instrukcí pro testování protilátek.

INCRELEX obsahuje 9 mg/ml benzylalkoholu jako konzervační látku.

Benzylalkohol může způsobit toxické reakce a anafylaktoidní reakce u kojenců a dětí do tří let.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

4.6 Těhotenství a kojení

U všech žen v plodném věku je před zahájením léčby přípravkem INCRELEX nutný negativní těhotenský test a poučení o adekvátní antikoncepci.

O podávání mecaserminu těhotným ženám nejsou žádné relevantní informace.

Studie na zvířatech jsou nedostačující s ohledem na těhotenství (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidské pacienty není známé.

INCRELEX se nesmí používat během těhotenství, pokud to není z jasných důvodů nezbytné.

Podávání přípravku INCRELEX kojícím ženám se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Hypoglykémie však může zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Integrovaná databáze z klinických studií obsahuje 76 subjektů se závažnou primární IGFD, léčených po průměrnou dobu 4,4 roku a reprezentujících 321 jednotek na osobu a rok.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem tohoto přípravku je hypoglykémie. Třicet šest subjektů (47 %), kteří měli jednu nebo více epizod hypoglykémie, zahrnovalo 4 subjekty s hypoglykemickým záchvatem, který se vyskytl jednou nebo vícekrát. Z těchto 36 subjektů mělo 12 (33 %) hypoglykémii

v anamnéze před zahájením léčby. Četnost hypoglykémie byla nejvyšší v prvním měsíci léčby a epizody byly častější u mladších dětí. Symptomatické hypoglykémii se zpravidla zabránilo, pokud pacient krátce před nebo po podání přípravku INCRELEX snědl jídlo nebo svačinu.

U 24 subjektů (32 %) se objevila hypertrofie místa vpichu. Tato reakce byla obecně spojena s nesprávným způsobem měnění místa vpichu. Pokud se injekce správně rozptýlily, tento stav vymizel.

U 12 subjektů (16 %) byla zaznamenána hypertrofie tonzil, zejména v prvním nebo druhém roce léčby, s menším nárůstem tonzilární tkáně v následujících letech.

U 17 subjektů (22 %) bylo hlášeno chrápání, obvykle začínající v prvním roce léčby.

Zhoršení sluchu bylo hlášeno u 15 subjektů (20 %).

U tří subjektů (4 %) se objevila intrakraniální hypertenze. U dvou subjektů tento stav vymizel bez přerušení léčby přípravkem INCRELEX. U třetího subjektu byla léčba přípravkem INCRELEX přerušena a poté obnovena s nižším dávkováním bez rekurence. U čtrnácti subjektů (18 %) se objevila bolest hlavy, o níž bylo usouzeno, že souvisí se studovaným léčivým přípravkem.

Stejně jako u všech léčiv bílkovinné povahy se u některých pacientů mohou vyvinout protilátky na INCRELEX. Anti-IGF-1 protilátky byly pozorovány u 11 z 23 testovaných dětí se závažnou primární IGFD v průběhu prvního roku léčby. Nebyly však pozorovány žádné klinické důsledky těchto protilátek (např. alergické reakce nebo utlumení růstu).

Tabulka 1 obsahuje velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí reakce, u nichž se dá předpokládat reálná kauzální souvislost s léčbou přípravkem INCRELEX, ke kterým došlo při klinických zkouškách. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky léčivého přípravku při klinických studiích

Klasifikace orgánového systému	Nežádoucí reakce	
	Velmi časté	Časté
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		Šelest na srdci, abnormální nález při tympanometrii, abnormální nález na echokardiogramu, zvýšená aminotransferáza alaninu*, zvýšená aminotransferáza aspartátu*, zvýšená hmotnost
Srdeční poruchy		Kardiomegalie, hypertrofie komor, hypertrofie síní*, tachykardie, paroxysmální tachykardie*, nedomykavost mitrální chlopně*, nedomykavost trojčípé chlopně*
Vrozené, familiární a genetické vady		Vrozená malformace čelisti, pigmentovaný névus*
Poruchy krve a lymfatického systému	Hypertrofie thymu	Lymfadenopatie*
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Křeče, febrilní křeče *, benigní intrakraniální hypertenze, ztráta vědomí*, syndrom spánkové apnoe, závratě, třes*, syndrom neklidných nohou*
Oční poruchy		Papiloedém, snížená ostrost zraku*, myopie*
Ušní poruchy	Zhoršení sluchu	Otorrhoea, ušní poruchy*, poruchy středního ucha*, poruchy bubínku*, bolesti ucha, městnání v uchu*, tekutina ve středouší
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Hypertrofie tonzil, chrápání	Adenoidální hypertrofie, hypertrofie nosní přepážky*, dyspnoe*, poruchy nosní sliznice*, obstrukční porucha dýchacích cest*, abnormální dýchání*, městnání v nose, dýchání ústy
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, zvedání žaludku*, bolesti břicha*, bolesti nadbříšku*, distenze břicha*, dysfagie*

Klasifikace orgánového systému	Nežádoucí reakce	
	Velmi časté	Časté
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolithiáza*, hydronephrosis*, ledvinná kolika*
Poruchy kůže a podkoží		Kožní hypertrofie, fibromy*, abnormální struktura vlasu*
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		Artralgie, bolesti končetin, myalgie, skolióza*, deformity páteře*, poruchy měkkých tkání*, svalové křeče*, bolesti ve slabinách*, ztuhlost svalů a skeletu*
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie	Hypoglykemický záchvat, hyperglykémie, hyperlipidémie*, obezita*
Infekční a parazitární onemocnění		Febrilní infekce*, infekce horních cest dýchacích*, otitis media, serózní otitis media, serózní otitis media chronica*, otitis externa*, pharyngitis*, tonsillitis, ušní infekce, kandidóza úst*
Chirurgické a léčebné postupy		Adenotonsilektomie*, adenoidektomie, tympanostomie
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Hypertrofie v místě vpichu	Hyperplazie mukózní membrány, hypertrofie, bolest v místě injekce, hematoma v místě injekce, fibróza v místě injekce*, reakce v místě injekce*, otok v místě injekce*, indurace v místě injekce*, změny pigmentace v místě injekce*, mukózní edém*, astenie*, letargie*, nepříjemné pocity na hrudníku*
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů		Gynekomastie, ovariální cysty*
Psychiatrické poruchy		Deprese*, noční děsy, nervozita, abnormální chování*, dezorientace*

* = objevilo se pouze u 1 subjektu (1 %)

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Akutní předávkování může způsobit hypoglykémii. Při dlouhodobém předávkování se mohou objevit známky a příznaky akromegalie a gigantismu.

Léčba akutního předávkování mecaseeminem má být zaměřena na zmírnění vlivu hypoglykémie. Má se podat orálně glukóza nebo jídlo. Pokud při předávkování dojde ke ztrátě vědomí, pravděpodobně bude zapotřebí podat intravenózně glukózu nebo parenterálně glukagon, aby se odstranily účinky hypoglykémie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC03

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. „podmíněného souhlasu“.

Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí nové informace o tomto přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Mecasermin je lidskému inzulinu podobný růstový faktor 1 (rhIGF-1), vyrobený technologií rekombinantní DNA. IGF-1 se skládá ze 70 aminokyselin v jednom řetězci se třemi intramolekulárními disulfidovými můstky a jeho molekulová hmotnost je 7649 daltonů. Pořadí aminokyselin v produktu je identické s pořadím aminokyselin v endogenním lidském IGF-1. Protein rhIGF-1 je syntetizován v bakteriích (*E. coli*), které byly modifikovány přidáním genu lidského IGF-1.

Inzulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1) je hlavním hormonálním mediátorem tělesného růstu. Za normálních okolností se růstový hormon (GH) váže na svůj receptor v játrech a v dalších tkáních a stimuluje syntézu nebo sekreci IGF-1. V cílové tkáni je působením IGF-1 aktivován receptor IGF-1 typu 1, který je homologní s receptorem inzulinu, což vede k intracelulární signalizaci, která stimuluje více procesů vedoucích k tělesnému růstu. Metabolické účinky IGF-1 jsou zčásti směřovány na stimulaci absorpce glukózy, mastných kyselin a aminokyselin tak, aby metabolismus podporoval rostoucí tkáň.

U endogenního lidského IGF-1 byly demonstrovány následující účinky:

Růst tkání

- K růstu skeletu dochází v epifyzárních ploténkách na koncích rostoucí kosti. Růst a metabolismus buněk epifyzárních plotének je přímo stimulován GH a IGF-1.
- Růst orgánů: Léčba potkanů s deficitem IGF-1 pomocí rhIGF-1 způsobuje růst celého těla i orgánů.
- Růst buněk: Receptory IGF-1 jsou přítomny ve většině typů buněk a tkání. IGF-1 má mitogenní aktivitu vedoucí ke zvýšení počtu tělesných buněk.

Metabolismus sacharidů

IGF-1 potlačuje produkci glukózy v játrech, stimuluje využití periferní glukózy a může snižovat hladinu glukózy v krvi a způsobovat hypoglykémii.

IGF-1 potlačuje sekreci inzulínu.

Metabolismus kostí a minerálů

Cirkulující IGF-1 hraje důležitou roli při získávání a udržování kostní hmoty. IGF-1 zvyšuje hustotu kostní tkáně.

Klinická účinnost

Přípravek INCRELEX byl testován v pěti klinických studiích (4 otevřených a 1 dvojitě zaslepené, kontrolované placebem). 76 pediatrickým subjektům se závažnou primární IGFD byly podkožně aplikovány dávky mecaserminu, všeobecně v rozsahu od 60 do 120 $\mu\text{g/kg}$ dvakrát denně (BID). Pacienti byli zahrnuti do studií na základě extrémně malé tělesné výšky, pomalého růstu, nízké koncentrace IGF-1 v séru a normální sekrece GH. Vstupní hodnoty pacientů vyhodnocovaných v analýzách primární a sekundární účinnosti v kombinovaných studiích byly následující (průměr \pm SD): chronologický věk (let): $6,8 \pm 3,8$; výška (cm): $85,0 \pm 15,3$; skóre odchylky od standardní výšky (SDS): $-6,7 \pm 1,8$; rychlost růstu (cm/rok): $2,8 \pm 1,8$; SDS rychlosti růstu: $-3,3 \pm 1,7$; IGF-1 (ng/ml): $21,9 \pm 24,8$; SDS IGF-1: $-4,4 \pm 2,0$; a kostní věk (roky): $3,9 \pm 2,8$. Šedesát dva subjekty se podrobily nejméně jednoleté léčbě. Z těchto mělo 53 (85 %) fenotyp podobný Laronovu syndromu; 7 (11 %) mělo delecí genu GH a 1 (2 %) měl neutralizující protilátky proti GH. Třicet osm (61 %) těchto subjektů bylo pohlaví mužského; 49 (79 %) subjektů byli běloši. Padesát šest (90 %) subjektů bylo při vstupu do studie v prepubertálním věku.

Roční výsledky rychlosti růstu, SDS rychlosti růstu a SDS výšky uvádí Tabulka 2. Údaje o rychlosti růstu před léčbou byly k dispozici u 59 subjektů. Rychlost růstu v daném roce léčby byla po dokončení daného roku léčby porovnávána párovými t-testy s rychlostí růstu stejného subjektu před léčbou.

Tabulka 2: Roční výsledný růst podle počtu let léčby přípravkem INCRELEX

	Pre-Tx	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok	7. rok	8. rok
Rychlost růstu (cm/rok)									
N	59	59	54	48	39	21	20	16	14
Průměr (SD)	2,8 (1,8)	8,0 (2,2)	5,8 (1,4)	5,5 (1,9)	4,7 (1,4)	4,7 (1,6)	4,8 (1,5)	4,6 (1,5)	4,5 (1,2)
Průměr (SD) změny oproti Pre-Tx		+5,2 (2,6)	+3,0 (2,3)	+2,6 (2,3)	+1,6 (2,1)	+1,5 (1,8)	+1,5 (1,7)	+1,0 (2,1)	+0,9 (2,4)
P-hodnota pro změnu oproti Pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0015	0,0009	0,0897	0,2135
SDS rychlosti růstu									
N	59	59	53	47	38	19	18	15	12
Průměr (SD)	-3,3 (1,7)	1,9 (2,9)	-0,2 (1,6)	-0,3 (2,0)	-0,7 (1,9)	-0,6 (2,1)	-0,4 (1,4)	-0,4 (1,9)	-0,3 (1,8)
Průměr (SD) změny oproti Pre-Tx		+5,1 (3,1)	+3,2 (2,2)	+3,1 (2,4)	+2,5 (2,1)	+2,5 (2,2)	+2,7 (1,7)	+2,5 (2,1)	+2,8 (2,7)
P-hodnota pro změnu oproti Pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0041
SDS výšky									
N	62	62	57	51	41	22	20	16	14
Průměr (SD)	-6,7 (1,8)	-5,9 (1,7)	-5,6 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,5 (1,8)	-5,4 (1,8)	-5,2 (2,0)	-5,2 (1,9)
Průměr (SD) změny oproti Pre-Tx		+0,8 (0,5)	+1,1 (0,8)	+1,4 (1,0)	+1,4 (1,1)	+1,4 (1,3)	+1,4 (1,2)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,1)
P-hodnota pro změnu oproti Pre-Tx [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = před léčbou; SD = standardní odchylka; SDS = skóre standardní odchylky

[1] P-hodnoty pro srovnání s hodnotami Pre-Tx byly vypočítány pomocí párovaných t-testů.

Čtyřicet sedm subjektů bylo zahrnuto do analýzy vlivů přípravku INCRELEX na vývoj kostního věku. Průměr ± SD změny chronologického věku byl 5,1 ± 3,0 let a průměr ± SD změny kostního věku byl 5,8 ± 2,9 let.

Účinnost je závislá na dávce. U subjektů, jimž byla podávána dávka od 100 do 120 µg/kg 2x denně, byla průměrná rychlost růstu v prvním roce přibližně 8,7 cm/rok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VŠEOBECNÉ VLASTNOSTI

Absorpce

Absolutní subkutánní biologická dostupnost mecaseerminu nebyla u subjektů se závažnou primární IGFD stanovena. Biologická dostupnost mecaseerminu po subkutánním podání u zdravých subjektů byla hlášena jako přibližně 100 %.

Distribuce

V krvi se IGF-1 váže na šest vazebných bílkovin IGF (IGFBP), s přibližně 80 % vazbou jako komplex s IGFBP-3 a podjednotkou IGF labilní na kyseliny. Koncentrace IGFBP-3 je u subjektů se závažnou primární IGFD snižena, což má za následek zvýšenou clearanci IGF-1 u těchto subjektů v porovnání

se zdravými subjekty. Celkový distribuční objem IGF-1 (průměr ± SD) po podkožním podání přípravku INCRELEX u 12 subjektů se závažnou primární IGFD je odhadován na 0,257 (± 0,073) l/kg při dávce mecaserminu 0,045 mg/kg a předpokládá se, že při vyšší dávce mecaserminu bude vyšší. O koncentraci volného IGF-1 po podání přípravku INCRELEX jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Metabolismus

Bylo prokázáno, že IGF-1 je metabolizován v játrech i v ledvinách.

Vylučování

Průměrná odhadovaná hodnota eliminačního poločasu $t_{1/2}$ celkového IGF-1 po jednorázovém podkožním podání 0,12 mg/kg u tří pediatrických subjektů se závažnou primární IGFD je 5,8 hodin. Clearance celkového IGF-1 je nepřímo úměrná sérové koncentraci IGFBP-3 a odhadovaná systémová clearance celkového IGF-1 (CL/F) je 0,04 l/h/kg při 3 mg/l IGFBP-3 u 12 subjektů.

VLASTOSTI U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ

Geriatrickí pacienti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku INCRELEX u subjektů starších 65 let nebyly zjišťovány.

Děti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku INCRELEX u subjektů mladších 12 let nebyly zjišťovány.

Pohlaví

U dětí starších 12 let s primární IGFD a u zdravých dospělých nebyly ve farmakokinetice přípravku INCRELEX žádné zjevné rozdíly mezi muži a ženami.

Rasa

K dispozici nejsou žádné údaje.

Renální nedostatečnost

Nebyly provedeny žádné klinické studie s dětmi se zhoršenou funkcí ledvin.

Hepatická nedostatečnost

Nebyly provedeny žádné studie ke zjištění vlivu zhoršené funkce jater na farmakokinetiku mecaserminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, a pravděpodobně důležité pro klinické použití, byly následující:

Reprodukční toxicita

Byla studována reprodukční toxicita u potkanů a králíků po intravenózním podávání, nikoli po subkutánním (normální klinický způsob podání). Tyto studie neprokázaly přímý ani nepřímý škodlivý vliv na plodnost a březost, ale v důsledku odlišného způsobu podání je relevance těchto nálezů nejasná. Placentální přenos mecaserminu nebyl studován.

Karcinogeneze

Mecasermin byl podáván subkutánně u potkanů Sprague Dawley v dávkách 0; 0,25; 1; 4 a 10 mg/kg/den po dobu 2 let. U potkaních samců při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších (\geq 1násobek klinické expozice s maximální doporučenou humánní dávkou [MRHD] podle AUC) a u potkaních samic při všech úrovních dávek (\geq 0,3násobek klinické expozice MRHD podle AUC) byl pozorován zvýšený výskyt adrenální medulární hyperplazie a feochromocytomu.

Zvýšený výskyt keratoakantomu pokožky byl pozorován u potkaních samců při dávkách 4 a 10 mg/kg/den (\geq čtyřnásobek expozice MRHD podle AUC). Zvýšený výskyt karcinomu mléčné žlázy u potkaních samců i samic byl pozorován u zvířat, jimž byly podávány dávky 10 mg/kg/den (sedminásobek expozice MRHD podle AUC). Ve studiích karcinogeneze byla pozorována mimořádná mortalita v důsledku hypoglykémie navozené IGF-1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol
Chlorid sodný
Polysorbát 20
Kyselina octová 98%
Octan sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření:

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po dobu 30 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiologického hlediska se přípravek po otevření může uchovávat maximálně 30 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C. Za použití jiné doby a podmínek uchování otevřeného výrobku odpovídá uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

4 ml roztoku v 5 ml injekční lahvičce (sklo typ I) uzavřené zátkou bez obsahu latexu (polymer bromobutyl/izopren) a těsnicím uzávěrem (lakovaný plast).

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

INCRELEX se dodává jako sterilní roztok s konzervantem, určený k vícenásobnému použití.

Roztok by měl být ihned po vyjmutí z chladničky čirý. Je-li roztok zkalený nebo obsahuje-li částice, nesmí být podáván.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tercica Europe Limited,
Riverside One,
Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**
- C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ
O REGISTRACI**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Cambrex Bio Science Baltimore, Inc.
5901 East Lombard Street
Baltimore, Maryland 21224
USA

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobceů odpovědných za propouštění šarží

Fisher Clinical Services UK Limited
Langhurstwood Road
Horsham, West Sussex RH12 4 QD
Velká Británie

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Držitel rozhodnutí o registraci musí při uvedení na trh zajistit, aby všichni lékaři, u nichž se předpokládá, že mohou předepisovat INCRELEX, dostali „informační balíček pro lékaře“, obsahující následující:

Informace o přípravku.

Informace o přípravku INCRELEX pro lékaře (informační karta, návod k dávkování a kalkulačka pro výpočet dávkování).

Informační balíček pro pacienty.

Informace o přípravku INCRELEX pro lékaře mají obsahovat následující klíčové pokyny:

- Poučení pro rodiče o známkách, příznacích a léčbě hypoglykémie, mimo jiné i o injekční aplikaci glukagonu.
- Pacienty je třeba pravidelně otorhinolaryngologicky vyšetřovat, zda se u nich neobjevují klinické příznaky, a případně vyloučit potenciální komplikace nebo zahájit vhodnou léčbu.
- Je nutno provést běžné funduskopické vyšetření před zahájením léčby a pravidelně během ní nebo při výskytu klinických příznaků.
- INCRELEX je kontraindikován při výskytu aktivních nebo suspektních novotvarů, a pokud se prokáže vývoj novotvaru, je třeba léčbu přerušit.
- U pacientů s rychlým růstem se může objevit sklouznutí hlavice femorální epifýzy a progresse skoliózy. Tyto stavy je třeba v průběhu léčby přípravkem INCRELEX sledovat.
- Rodiče i pacienty je nutno poučit o tom, že se tyto reakce mohou vyskytnout a že v případě jejich výskytu je nutno přerušit léčbu a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.
- Informace o odběru vzorků pro vyšetření imunogenicity.

Informace o přípravku INCRELEX pro pacienty mají obsahovat následující informace:

- INCRELEX se má podávat krátce po jídle nebo před jídlem, protože může způsobovat hypoglykemické stavy podobně jako inzulin.
- Znamky a příznaky hypoglykémie. Instrukce k léčbě hypoglykémie. Rodiče a pečující osoby musí dítěti trvale zajistit možnost podání cukru. Instrukce k podávání glukagonu v případě výskytu závažné hypoglykémie.
- INCRELEX se nesmí podávat, pokud pacient není schopen z jakéhokoli důvodu jíst. Dávka přípravku INCRELEX se nikdy nesmí zdvojnásobit jako náhrada za jednu nebo dvě vynechané dávky.
- Pacienti se musí vyhnout jakýmkoli rizikovým činnostem (tj. namáhavé tělesné aktivitě) 2-3 hodiny po aplikaci dávky, a to zejména na začátku léčby přípravkem INCRELEX, dokud nebude zjištěna dobře tolerovaná dávka přípravku INCRELEX.
- Instrukce ohledně změn místa vpichu při každé injekci, aby se zamezilo vzniku lipohypertrofie.
- Instrukce k ohlášení vzniku nebo zhoršení chrápání, které může indikovat zvětšení mandlí a/nebo adenoidů po zahájení léčby přípravkem INCRELEX.
- Instrukce k ohlášení výskytu závažné bolesti hlavy, rozostřeného vidění a související nevolnosti a zvracení svému lékaři.
- Instrukce k ohlášení výskytu kulhání nebo bolesti v kyčli nebo koleni, aby bylo možno provést klasifikační vyšetření.

Kromě toho bude balíček obsahovat návod k dávkování a kalkulačku pro výpočet dávkování k použití pro lékaře a pacienty; tyto pomůcky budou obsahovat informace o individuální eskalaci dávky se současnou minimalizací rizika medikačních chyb a vzniku hypoglykémie.

• **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby před uvedením přípravku na trh a po dobu jeho setrvání na trhu fungoval systém farmakovigilance, jak je popsán ve verzi 1.8 uvedené v modulu 1.8.1 Žádosti o registraci.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje k provádění studií a dalších aktivit v oboru farmakovigilance, podrobně uvedených v Plánu farmakovigilance, schváleném v Plánu řízení rizik verze 2 z 1.9, uvedeném v modulu 1.8.2 Žádosti o registraci a všech následujících aktualizací Plánu řízení rizik, schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

Podle směrnice CHMP o systémech řízení rizik u humánních léčivých přípravků musí být aktualizovaný Plán řízení rizik předložen současně s následující Periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti.

Kromě toho musí být aktualizovaný Plán řízení rizik předložen v těchto případech:

- Při obdržení nových informací, které mohou ovlivnit aktuální specifikaci bezpečnosti, plán farmakovigilance nebo aktivity pro minimalizaci rizik.
- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Na žádost EMEA.

C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen ve stanoveném termínu dokončit následující program studií, jehož výsledky budou tvořit základ každoročního hodnocení poměru prospěchu a rizik.

Klinické aspekty

- Vyvinout a validovat studii imunogenicity pro vyhodnocení protilátek proti IGF-I. Finální zpráva musí být předložena do 31.12.2007.
- Provést dlouhodobou studii bezpečnosti při zahájení léčby mecaseeminem v raném dětství a při jejím pokračování v dospělosti, pro vyhodnocení:
 - dlouhodobé toxicity u pacientů, u nichž dochází k vývojovým změnám;
 - možného výskytu malignit a jiných rizik.

První předběžná zpráva bude předložena do 31.12.2007 a následující předběžné zprávy budou předkládány každý rok do doby, než bude dovršeno sledování finálního pacienta, trvajícím 5 let.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTONOVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INCRELEX 10 mg/ml injekční roztok.
mecaserminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje mecaserminum 10 mg.
Jedna injekční lahvička obsahuje mecaserminum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami jsou: benzylalkohol, chlorid sodný, polysorbát 20, kyselina octová 98%, octan sodný a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok.
Jedna injekční lahvička na více použití, 4 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Použijte do 30 dnů po prvním otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Nezmrazujte.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byla chráněna před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tercica Europe Limited
Riverside One
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

INCRELEX

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTKÁCH BALENÍ K BEZPROSTŘEDNÍMU POUŽITÍ

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

INCRELEX 10 mg/ml injekce
mecaserminum
SC

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

4 ml

6. JINÉ