

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INCRELEX 10 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs satur 10 mg mekasermīna* (mecasermin).

Katrs flakons satur 40 mg mekasermīna.

*Mekasermīns ir cilvēka insulīnam līdzīgs augšanas faktors-1 (IGF-1), kas iegūts pēc rekombinantās DNS tehnoloģijas no *Escherichia coli* šūnām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viens mililitrs satur 9 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs un bezkrāsains ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ilgstošai ārstēšanai bērniem ar augšanas traucējumiem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar smagu primāru insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 deficītu (primārs IGFD).

Smaga primāra IGFD rādītāji ir šādi:

- auguma standarta novirzes vērtība $\leq -3,0$ un
- IGF-1 bazālais līmenis zem 2,5. vecuma un dzimuma procentīles, un
- augšanas hormona (GH) pietiekams daudzums.
- sekundāru IGFD, tādu kā nepietiekams uzturs, hipotireoīdisms vai ilgstoša ārstēšana ar farmakoloģiskām nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu devām, izslēgšana.

Smags primārs IGFD ietver pacientus ar GH receptora (GHR), pēc-GHR signālceļu mutācijām un IGF-1 gēna defektu; viņiem nav GH deficīts un tāpēc nav gaidāma adekvāta atbilde eksogēnā GH terapijai. Tiek rekomendēts apstiprināt diagnozi, veicot IGF-1 ģenēzes testu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar INCRELEX jāveic ārstam ar pieredzi pacientu ar augšanas slimībām diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Deva katram pacientam jāpielāgo individuāli. Ieteiktā mekasermīna sākuma deva ir 0,04 mg/kg ķermeņa svara divas reizes dienā subkutāni. Ja vismaz vienas nedēļas laikā neparādās ievērojami blakusefekti, tad devu var pakāpeniski palielināt par 0,04 mg/kg līdz maksimālai devai 0,12 mg/kg divas reizes dienā. Devas, kas ir lielākas par 0,12 mg/kg divas reizes dienā netiek lietotas bērniem ar smagu primāru IGFD.

Ja pacients nepanes ieteicamo devu, jānozīmē ārstēšana ar mazāku devu. Ārstēšanas rezultātu nosaka, pamatojoties uz auguma augšanas ātrumu. Zemākā deva, kas izraisīja augšanas palielināšanos indivīdiem, ir 0,04 mg/kg divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

INCRELEX drošība un efektivitāte bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ INCRELEX nav ieteicams bērniem vecumā līdz 2 gadiem.

Lietošanas veids

INCRELEX jāievada subkutāni īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām. Ja, lietojot ieteiktās devas, rodas hipoglikēmija, neskatoties uz adekvātām ēšanas reizēm, deva jāsamazina. Ja pacients kāda iemesla dēļ nevar uzņemt ēdienu, INCRELEX lietošana jāatceļ. Mekasermīna devu nekad nedrīkst palielināt, lai aizstātu vienu vai vairākas izlaistās devas.

Katru reizi, veicot injekciju, jāmaina injekcijas vieta.

INCRELEX nedrīkst lietot intravenozi.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šķīdumam jābūt dzidram tūlīt pēc izņemšanas no ledusskapja. Ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, to nedrīkst injicēt (skatīt 6.6 apakšpunktā)

INCRELEX jāievada, lietojot sterilas vienreizējas lietošanas šļircēs un injekcijas adatas. Šļircēm jābūt ar pietiekoši mazu tilpumu, lai paredzēto devu no flakona var paņemt pietiekami precīzi.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva neoplāzija vai aizdomas par neoplāziju. Rodoties neoplāzijai, terapija jāpārtrauc.

Tā kā INCRELEX satur benzilspirtu, to nedrīkst dot priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušiem bērniem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vairogdziedzera nepietiekamība un barošanās traucējumi jākorģē, pirms tiek uzsākta INCRELEX terapija.

INCRELEX lietošana nevar aizstāt GH terapiju.

INCRELEX nedrīkst lietot augšanas veicināšanai pacientiem ar slēgtām epifizēm.

INCRELEX jāievada īsi pirms vai pēc maltītes, vai uzkodām, jo tam piemīt insulīnam līdzīgs hipoglikēmisks efekts. Īpaša uzmanība jāpievērš maziem bērniem, bērniem ar hipoglikēmiju anamnēzē un bērniem ar neatbilstošu ēdiena uzņemšanu. Pacientiem jāizvairās no iesaistīšanās augsta riska aktivitātēs 2-3 stundas pēc zāļu saņemšanas, īpaši INCRELEX terapijas sākumā, kamēr tiek noteikta INCRELEX labi panesamā deva. Ja pacients ar smagu hipoglikēmiju ir bezsamaņā vai, ja pacients nav spējīgs norīt patstāvīgi ēdienu, tad ir nepieciešama glikagona injicēšana. Pacientiem ar smagu hipoglikēmiju anamnēzē ir jānodrošina glikagona ievadīšana. Sākotnēji ordinējot šīs zāles, ārstam jāiepazīstina vecāki ar hipoglikēmijas pazīmēm, simptomiem un ārstēšanu, tostarp glikagona injekcijām.

Diabēta pacientiem, lietojot INCRELEX, varētu būt nepieciešams samazināt insulīna un/vai citu hipoglikēmisko zāļu devas.

Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas ar INCRELEX tiek rekomendēts veikt ehokardiogrāfiju.

Ehokardiogrāfija tiek rekomendēta arī terapijas beigās. Pacientus, kuriem ir konstatēta patoloģiska atrade ehokardiogrāfijas laikā, kā arī pacientiem ar kardiovaskulāriem simptomiem, ir jānovēro regulāri, veicot ehokardiogrāfiju.

Ir ziņots par limfoīdo (piemēram, mandeļu) audu hipertrofiju un ar to saistītām komplikācijām, tādām kā krākšana, miega apnoja un hroniska iekšējās auss efūzija, lietojot INCRELEX. Pacienti periodiski ir jāizmeklē, lai, rodoties klīniskiem simptomiem, izslēgtu šādas potenciālas komplikācijas vai arī uzsāktu atbilstošu ārstēšanu.

Intrakraniāla hipertensija (IH) ar redzes nerva diska tūsku, redzes izmaiņas, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana ir novērotas pacientiem, kas ārstēti ar INCRELEX, kā arī ziņots GH terapeitiskas lietošanas gadījumā. Ar IH saistītās pazīmes un simptomi izzūd pēc lietošanas pārtraukšanas. Tiek rekomendēta oftalmoskopija, uzsākot INCRELEX terapiju, periodiski terapijas laikā un rodoties klīniskiem simptomiem.

Strauji augošiem pacientiem var novērot lielā gūžas kaula epifīzes noslīdēšanu un skoliozes progresēšanu. Šie stāvokļi un citi simptomi un pazīmes, kas visumā zināmi saistībā ar GH terapiju, ir jānovēro INCRELEX terapijas laikā. Jāizmeklē katrs patients, kas sāk klibot vai sūdzas par sāpēm gūžā vai ceļī.

Pēc reģistrācijas uzraudzības pieredzes laikā tika ziņots par paaugstinātu jutību, nātreni, niezi un eritēmu pacientiem, kas tiek ārstēti ar INCRELEX. Tās ir tikušas novērotas kā sistēmiskas un/vai lokālas injekcijas vietā. Ir ziņots par nelielu skaitu anafilakses gadījumu, kad bija nepieciešama hospitalizācija. Vecāki un pacienti jāinformē par tādu reakciju iespējamību un, ja rodas sistēmiskas alerģiskas reakcijas, ārstēšanās jāpārtrauc un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Terapija jāapsver no jauna, ja pēc gada pacientiem vairs nerodas atbildes reakcijas.

Pacientiem, kuriem ir novērotas alerģiskas reakcijas, asinsspiediena paaugstināšanās vai nenovēro atbildes reakciju pēc IGF-1 injicēšanas, varētu būt antivielu veidošanās pret IGF-1. Šādos gadījumos ir jāseko instrukcijām antivielu noteikšanai.

Palīgvielas

INCRELEX kā konservantu satur 9 mg/ml benzilspirta.

Benzilspirts var radīt toksiskas un anafilaktiskas reakcijas zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, t.i., tās „praktiski nesatur” nātriju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Varētu būt nepieciešams samazināt insulīna un/vai citu hipoglikēmisko zāļu devas (skatīt 4.4 apakšpunktā).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Visām sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas uzsākšana ar INCRELEX ieteicama pēc negatīva grūtniecības testa saņemšanas. Ārstēšanas laikā visām sievietēm reproduktīvā vecumā tiek arī rekomendēts lietot atbilstošu kontracepciju.

Grūtniecība

Nav vai pieejami ierobežoti dati par mekasermīna lietošanu grūtniecēm.

Attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem ir nepilnīgi (skatīt apakšpunktu 5.3). Nav datu par potenciālu risku cilvēkam.

INCRELEX nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja nav nepārprotama nepieciešamība.

Zīdīšana

INCRELEX lietošanas laikā nav ieteicama bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

INCRELEX tika pārbaudīts teratoģenēzes pētījumā ar žurkām, kur neuzrādījās ietekme uz augli, lietojot to devā līdz 16 mg/kg (20 reizes lielāka kā ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD] uz ķermeņa virsmas laukumu) un teratoģenēzes pētījumā ar trušiem, kur neuzrādījās ietekme uz augli, lietojot to devā līdz 0,5 mg/kg (2 reizes lielāka kā ieteiktā MRHD uz ķermeņa virsmas laukumu). INCRELEX neietekmē žurku fertilitāti, lietojot intravenozi 0,25, 1 un 4 mg lielas dienas devas (līdz 4 reizes lielāka kā klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumu, ieteiktā MRHD).

INCRELEX iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu nav pētīta. Tādēļ nav pieejama pietiekama medicīniskā informācija, lai noteiktu, vai pastāv būtisks risks auglim. Nav veikti INCRELEX pētījumi ar krūti barojošām mātēm. INCRELEX nedrīkst lietot grūtniecēm vai ar krūti barojošām mātēm. Negatīvs grūtniecības tests un atbilstoša kontracepcija ir nepieciešama visām pirms menopauzes sievietēm, kuras saņem INCRELEX.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Hipoglikēmija ir ļoti izplatīta blakusparādība. Hipoglikēmijas epizodes gadījumā INCRELEX var stipri ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Dati par blakusparādībām tika iegūti no galvenā klīniskā pētījuma ar 76 pacientiem, kuriem diagnosticēts smags primārs IGF1 un kuri ārstēti vidēji 4,4 gadus, un atspoguļo 321 pacientgadu. Dati tika vākti arī no pēcreģistrācijas laika.

Visbiežāk ziņotā blakusparādība no galvenā klīniskā pētījuma bija hipoglikēmija (47%), injekcijas vietas hipertrofija (32%), krākšana (22%), hipoakūzija (20%), galvassāpes (18%) un mandeļu hipertrofija (16%).

Intrakraniāla hipertensija radās 4% galvenā klīniskā pētījuma pacientu.

Klīnisko pētījumu laikā, saistībā ar citām indikācijām, apkopojot apmēram 300 pacientu, ziņojumi par lokālām un/vai sistēmiskām paaugstinātām jutības reakcijām tika saņemti 8% pacientu. Bija arī ziņojumi par sistēmisku paaugstinātu jutību no pēcreģistrācijas lietošanas, no kuriem daži norādīja uz anafilaksi. Tika saņemti arī pēcreģistrācijas ziņojumi par lokālo alerģisko reakciju.

Dažiem pacientiem var veidoties antivielas pret INCRELEX. Anti-IGF-1 antivielas noteiktas 11 no 23 bērniem ar smagu primāru IGF1 pirmajā terapijas gadā. Neviens augšanas samazināšanās gadījums, kā sekas antivielu attīstībai, netika konstatēts.

Blakusparādību saraksts, sakārtots tabulā

1. tabulā norādītas ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības. Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Citas blakusparādības tika noteiktas pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Tā kā šīs reakcijas ir ziņotas brīvprātīgi no nenoteikta skaita populācijas, nav iespējams ticami novērtēt to biežumu.

1. tabula: Blakusparādības

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Infekcijas un infestācijas	Bieži: Febrila infekcija*, augšējo elpošanas ceļu infekcija*, vidusauss iekaisums, serozs vidusauss iekaisums, hronisks serozs vidusauss iekaisums*, ārējās auss iekaisums*, faringīts*, tonsillīts, auss infekcija, mutes kandidoze*	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Aizkrūts dziedzeru hipertrofija Bieži: Limfadenopātija*	
Imūnās sistēmas traucējumi		Nav zināmi: sistēmiska paaugstināta jutība (anafilakse, ģeneralizēta nātrene, angioneirotiskā tūska, apgrūtināta elpošana)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: Hipoglikēmija Bieži: Hipoglikēmiski krampji, hiperglikēmija, hiperlipidēmija*, aptaukošanās*	
Psihiskie traucējumi	Bieži: Depresija*, murgi, nervozitāte, patoloģiska uzvedība*, dezorientācija*	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Galvassāpes Bieži: Konvulsijas, febrilas konvulsijas*, labdabīga intrakraniāla hipertenzija, samaņas zudums*, miega apnojas sindroms, reibonis, tremors*, nemierīgu kāju sindroms*	
Acu bojājumi	Bieži: Redzes nerva diska tūska, samazināts redzes asums*, miopija*	
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti bieži: Hipoakūzija Bieži: Otoreja, ausu funkciju traucējumi*, vidusauss funkciju traucējumi*, bungādiņas bojājums*, sāpes ausīs, aizliktas ausis*, vidusauss izdalījumi	

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: Kardiomegālija, ventrikulāra hipertrofija, atriāla hipertrofija*, tahikardija, paroksizmolā tahikardija*, mitrālā vārstuļa mazspēja*, trikuspidālā vārstuļa mazspēja*	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži: Mandeļu hipertrofija, krākšana Bieži: Adenoīdu hipertrofija, deguna sietiņkaula hipertrofija*, dispnoja*, deguna gļotādas bojājums*, elpceļu obstrukcija*, patoloģiska elpošana *, aizlikts deguns, elpošana caur muti	
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi	Bieži: Vemšana, rīstīšanās*, sāpes vēderā*, sāpes vēdera lejas daļā*, vēdera uzpūšanās*, disfāģija*	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: Ādas hipertrofija, akrohordons*, patoloģiska matiņu struktūra	Nav zināmi: alopēcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: Artralģija, ekstremitāšu sāpes, mialģija, skolioze*, muguras deformācija*, mīksto audu bojājums*, muskuļu krampji*, sānu sāpes*, skeleta-muskuļu stīvums*	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži: Nefrolitiāze*, hidronefroze*, nieru kolikas*	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: Ginekomastija, olnīcu cista*	
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Bieži: Iedzimta žokļu malformācija, pigmentētas dzimumzīmes*	

Orgānu sistēma	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā	Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas laikā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: Audu hipertrofija injekcijas vietā Bieži: Gļotādas hiperplāzija, hipertrofija, sāpes injekcijas vietā, hematoma injekcijas vietā, injekcijas vietas fibroze*, reakcijas injekcijas vietā*, injekcijas vietas pietūkums*, sacietējums injekcijas vietā*, pigmentācijas izmaiņas injekcijas vietā*, gļotādas tūska*, astēnija*, letarģija*, nepatīkama sajūta krūtīs*	Nav zināmi: lokālas alerģiskas reakcijas injekcijas vietā (nieze, nātrene)
Izmeklējumi	Bieži: Sirds trokšņi, patoloģiski timpanometrijas rezultāti, patoloģiska ehokardiogramma, palielināts alanīn-aminotransferāzes līmenis*, palielināts aspartāt-aminotransferāzes līmenis*, palielināts svars.	
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Bieži: Adenotonsilektomija*, adenoīdektomija, dzirdes caurules ievietošana	

* = radies tikai 1 cilvēkam (1 %)

Atlasīto blakusparādību apraksts

Sistēmiska/lokāla paaugstināta jutība

Klīniskie pētījumi: Klīnisko pētījumu laikā, saistībā ar citām indikācijām (apkopojot apmēram 300 pacientus) ziņojumi par lokālu un/vai sistēmisku paaugstinātu jutību tika saņemti 8% pacientu. Visi gadījumi smaguma ziņā bija viegli un vidēji smagi, un neviens gadījums nebija smags.

Pēcreģistrācijas ziņojumi: Sistēmiska paaugstināta jutība ietvēra tāds simptomus kā anafilakse, ģeneralizēta nātrene, angioneirotiska tūska un apgrūtināta elpošana. Simptomi, kas norāda uz anafilakses gadījumu, ietvēra nātreni, angioneirotisku tūsku un apgrūtinātu elpošanu. Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija. Pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzsākšanas, simptomi neatkārtojās visiem pacientiem. Bija arī ziņojumi par lokālām alerģiskām reakcijām injekcijas vietā. Visbiežāk tās bija nieze un nātrene.

Hipoglikēmija

No 36 (47%) pacientiem, kuriem novēroja vienu vai vairākas hipoglikēmijas epizodes, 4 pacienti piedzīvoja vienu vai vairākas hipoglikēmisko krampju epizodes. Divpadsmit no 36 pacientiem (33%) pirms terapijas uzsākšanas anamnēzē bija hipoglikēmija. Hipoglikēmijas biežums bija vislielākais pirmajā ārstēšanas mēnesī un biežāk epizodes novēroja mazākiem bērniem. No simptomātiskas hipoglikēmijas varēja izvairīties, ja maltīte vai uzkodas tika lietotas vai nu īsi pirms vai pēc INCRELEX lietošanas.

Injekcijas vietas hipertrofija

Šī reakcija radās 24 (32%) klīniskā pētījuma pacientiem un parasti bija saistīta ar injekcijas vietas nemainīšanu. Kad injekcijas tika atbilstoši izkliedētas, stāvoklis uzlabojās.

Mandeļu hipertrofija

Tā tika novērota 12 (16%) pacientiem, īpaši terapijas pirmo 1 līdz 2 gadu laikā, ar mazāku mandeļu augšanu turpmākajos gados.

Krākšana

Tā parasti rodas ārstēšanas pirmā gada laikā, un tika ziņota 17 pacientiem (22%).

Intrakraniāla hipertensija

Tā radās trīs pacientiem (4%). Diviem pacientiem notikumi atrisinājās bez INCRELEX terapijas pārtraukšanas. INCRELEX terapija tika pārtraukta trešajam pacientam un atsākta vēlāk, lietojot mazāku devu, bez blakusparādības atkārtotāns. Četrpadsmit pacientiem (18%) bija galvassāpes, kas saistāmas ar pētamo zāļu lietošanu.

4.9 Pārdozēšana

Akūta pārdozēšana varētu izraisīt hipoglikēmiju. Ilgstoša pārdozēšana var radīt akromegālijas vai gigantisma pazīmes un simptomus.

Akūtas mekasermina pārdozēšanas ārstēšana jāvirza uz hipoglikēmisko efektu atvieglošanu. Jāņem iekšķīgi glikoze vai ēdiens. Ja pārdozēšanas rezultātā zūd samaņa, intravenozi jāievada glikozes šķīdums vai parenterāli jālieto glikagons, lai likvidētu hipoglikēmiskos efektus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Hipofīzes un hipotalāma hormoni un analogi, somatotropīns un somatotropīna agonisti, ATK kods: H01AC03

Mekasermins ir cilvēka insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1, iegūts ar rekombinanto DNS tehnoloģiju (rhIGF-1). IGF-1 sastāv no 70 aminoskābēm, kas izvietotas vienā ķēdē ar trim intramolekulārām disulfīdu saitēm, un tā molekulmasa ir 7649 daltoni. Produkta aminoskābju secība ir identiska cilvēka endogēnā IGF-1 aminoskābju secībai. RhIGF-1 proteīns tiek sintezēts baktērijās (*E. coli*) un to modificē, pievienojot gēnu, lai iegūtu cilvēka IGF-1.

Darbības mehānisms

Insulīnam līdzīgais augšanas faktors-1 (IGF-1) ir galvenais auguma augšanas hormonālais mediators. Normālos apstākļos augšanas hormons (GH) saistās ar tā receptoriem aknās un citos audos, un veicina IGF-1 sintēzi/sekrēciju. Mērķa audos 1. tipa IGF-1 receptors, kas ir homologs insulīna receptoram, tiek aktivēts ar IGF-1, izraisot intracelulārā signālā veidošanos, kas veicina daudzējādus procesus, izraisot auguma augšanu. IGF-1 metabolisko darbību daļēji nosaka glikozes, taukskābju un aminoskābju izmantošanas veicināšana, tā palīdzot audu augšanai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ir pierādīta šāda cilvēka endogēnā IGF-1 darbība:

Audu augšana

- Skeleta veidošanās tiek pabeigta epifizeālās plāksnītēs, beidzoties kaula augšanai. Epifizeālās plāksnītēs šūnu augšanu un metabolismu tieši veicina GH un IGF-1.

- Orgānu augšana: žurku ar IGF-1 deficītu ārstēšana ar rhIGF-1 izraisīja visa ķermeņa un orgānu augšanu.
- Šūnu augšana: IGF-1 receptori atrodas dažādās šūnās un audos. IGF-1 piemīt mitogēniska aktivitāte, kas izraisa ķermeņa šūnu skaita palielināšanos.

Ogļhidrātu metabolisms

IGF-1 nomāc aknu glikozes produkciju, stimulē perifēriskās glikozes patēriņu un var samazināt glikozes līmeni asinīs, izraisot hipoglikēmiju.

IGF-1 inhibē insulīna sekrēciju.

Kaulu/minerālu metabolisms

Cirkulējošam IGF-1 ir svarīga nozīme kaulu masas radīšanā un uzturēšanā. IGF-1 palielina kaulu blīvumu.

Klīniskā efektivitāte un drošība

INCRELEX lietots piecos klīniskos pētījumos (4 atklātie un 1 dubultaklais, placebo-kontrolētais pētījums). Mekasermīna devas, ievadot subkutāni, parasti bija 60 līdz 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ divas reizes dienā, ievadot 76 pediatrijas pacientiem ar smagu primāru IGFD. Pacientus iekļāva pētījumā ļoti maza auguma, lēnas augšanas rādītāju, zemas IGF-1 seruma koncentrācijas dēļ, bet ar normālu GH sekrēciju. Pamatrādītāji pacientiem, kas tika noteikti apvienoto pētījumu primārās un sekundārās efektivitātes analīzēs, bija (vidējais aritmētiskais lielums \pm standartnovirze SD): hronoloģiskais vecums (gadi): $6,8 \pm 3,8$; garums (cm): $85,0 \pm 15,3$; auguma standartnovirzes izkliede (SDS): $-6,7 \pm 1,8$; augšanas ātrums (cm/gadā): $2,8 \pm 1,8$; augšanas ātruma SDS: $-3,3 \pm 1,7$; IGF-1 (ng/ml): $21,9 \pm 24,8$; IGF-1 SDS: $-4,4 \pm 2,0$; un kaulu vecums (gadi): $3,9 \pm 2,8$. Sešdesmit divi cilvēki tika ārstēti vismaz vienu gadu. No tiem 53 (85 %) cilvēkiem bija Larona sindromam līdzīgs fenotips; 7 (11 %) - trūka GH gēns un 1 (2 %) neitralizējošas antivielas pret GH. No visiem cilvēkiem trīsdesmit astoņi (61%) bija vīriešiem; 49 (79 %) cilvēki bija baltās rases izcelsmes. Piecdesmit seši (90 %) no cilvēkiem bija prepubertātes vecumā.

Ikgadējie augšanas ātruma rezultāti, augšanas ātruma SDS un auguma SDS parādīti 2. tabulā. Pirmsterapijas augšanas ātruma dati bija pieejami 59 cilvēkiem. Augšanas ātrums norādītajā ārstēšanas gadā tika salīdzināts, izmantojot pāru t-testus, ar pirmsterapijas augšanas ātrumu tiem pašiem cilvēkiem, kas tika nokomplektēti terapijas gadam.

2. tabula: Ikgadējie augšanas rezultāti vairāku gadu laikā, ārstējoties ar INCRELEX

	Pre-Tx	1. gads	2. gads	3. gads	4. gads	5. gads	6. gads	7. gads	8. gads
Augšanas ātrums (cm/gadā)									
N	59	59	54	48	39	21	20	16	14
Vidējais aritmētiskais lielums (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)
Izmaiņu, kopš terapijas sākšanas, vidējais aritmētiskais lielums (SD)		+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- vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0015	0,0009	0,0897	0,2135
Augšanas ātrums SDS									
N	59	59	53	47	38	19	18	15	12
Vidējais aritmētiskais lielums (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)
Vidējais aritmētiskais lielums (SD) izmaiņām, kopš terapijas sākšanas		+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- vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0041
Augums SDS									
N	62	62	57	51	41	22	20	16	14
Vidējais aritmētiskais lielums (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)
Vidējais aritmētiskais lielums (SD) izmaiņām, kopš terapijas sākšanas		+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- vērtība izmaiņām, kopš terapijas sākšanas [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

Pre-Tx = pirms terapijas; SD= standartnovirze; SDS = standartnovirzes izkliede

[1] P – vērtība, salīdzinot ar pre-Tx lielumiem, izskaitļota, lietojot pāru t- testu.

Četrdesmit septiņi cilvēki tika iekļauti datu analīzē par INCRELEX efektu uz kaulu vecuma attīstību. Hronoloģiskā vecuma izmaiņu vidējais aritmētiskais lielums ± SD bija 5,1 ± 3,0 gadi un vidējais aritmētiskais lielums ± SD izmaiņām kaulu vecumā bija 5,8 ± 2,9 gadi.

Efektivitāte ir devas atkarīga. Cilvēkiem, kas saņēma devas starp 100 un 120 µg/kg divas reizes dienā, vidējais augšanas ātrums pirmajā gadā bija apmēram 8,7 cm/gadā.

Šīs zāles ir reģistrētas “ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka reti sastopamas slimības dēļ nav iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanu.

Eiropas zāļu aģentūra pārskatīs visu pieejamo jaunāko literatūru par zālēm katru gadu un papildinās šo ZA, ja nepieciešams.

5.2 Farmakodinamiskās īpašības

Vispārējais raksturojums

Absorbcija

Pacienti ar smagu primāru IGFD mekasermīna absolūtā biopieejamība, ievadot subkutāni, nav noteikta. Zināms, ka veseliem cilvēkiem mekasermīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas ir 100 %.

Izkliede

Asinīs IGF-1 saistās ar sešiem IGF saistošiem proteīniem (IGFBPs), kur ~80 % saistās kā komplekss ar IGFBP-3 un skābes labilu subvienību. IGFBP-3 ir samazināts cilvēkiem ar smagu primāru IGFD, kas palielina IGF-1 klīrensu šiem cilvēkiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Kopējais IGF-1 izkļiedes tilpums (vidējais aritmētiskais lielums \pm SD) pēc INCRELEX subkutānas ievadīšanas 12 pacientiem ar smagu primāru IGFD bija 0,257 (\pm 0,073) l/kg, ievadot mekasermīna devu 0,045 mg/kg, un tas palielinājās, palielinoties mekasermīna devai. Pieejama ierobežota informācija par nesaistītā IGF-1 koncentrāciju pēc INCRELEX ievadīšanas.

Biotransformācija

Konstatēts, ka IGF-1 metabolizējas gan aknās, gan nierēs.

Eliminācija

Kopējā IGF-1 vidējais terminālais $t_{1/2}$ pēc vienreizējas 0,12 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas trijiem pediatrijas pacientiem ar smagu primāru IGFD bija 5,8 stundas. Klīrenss ir apgriezti proporcionāls IGFBP-3 līmenim serumā un kopējā IGF-1 sistēmiskais klīrenss (CL/F) tika noteikts 0,04 l/stundā/kg 12 cilvēkiem ar IGFBP-3 līmeni 3 mg/l.

Speciālas populācijas

Gados vecāki pacienti

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta cilvēkiem vecākiem par 65 gadiem.

Bērni

INCRELEX farmakokinētika nav pētīta bērniem vecākiem par 12 gadiem.

Dzimums

Bērniem vecākiem par 12 gadiem ar primāru IGFD un veseliem pieaugušajiem nav redzamu atšķirību INCRELEX farmakokinētikā starp vīriešiem un sievietēm.

Rase

Informācija nav pieejama.

Nieru funkcijas pasliktināšanās

Nav veikti pētījumi bērniem ar nieru mazspēju.

Aknu funkcijas pasliktināšanās

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu aknu funkcijas traucējumu ietekmi uz mekasermīna farmakokinētikā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajiem līdzīgus iedarbības lielumus, un ir klīniski svarīgas bija šādas:

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvā toksicitāte, izmantojot žurkas un trušus, tika pētīta pēc intravenozas, bet ne pēc subkutānas ievadīšanas (parastais ievadīšanas veids). Šie pētījumi neliecināja ne par tiešu, ne netiešu bīstamu iedarbību, kas ietekmētu fertilitāti un grūtniecību, tomēr atšķirīga ievadīšanas veida dēļ šie rezultāti nav viennozīmīgi. Mekasermīna spēja šķērsot placentāro barjeru nav pētīta.

Karcinogenitāte

Mekasermīnu ievadīja subkutāni Sprague Dawley līnijas žurkām devās 0, 0,25, 1, 4 un 10 mg/kg/dienā līdz pat 2 gadiem. Novēroja palielinātu virsnieru dziedera serdes hiperplāzijas un feohromocitomas rašanās biežumu žurku tēviņiem devā 1 mg/kg/dienā un vairāk (≥ 1 reizi klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā maksimālā deva cilvēkam [MRHD]) un žurku mātītēm visu devu gadījumā ($\geq 0,3$ reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD).

Palielināts keratoakantomu rašanās ādā gadījumu skaits tika novērots žurku tēviņiem devā 4 un 10 mg/kg/dienā (≥ 4 reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Palielināts krūts dziedzeru karcinomu rašanās gadījumu skaits tika novērots gan žurku tēviņiem, gan mātītēm, kas saņēma devu 10 mg/kg/dienā (7 reizes klīnikā lietojamā, pamatojoties uz AUC lielumam, ieteiktā MRHD). Kanceroģenēzes pētījumos tika novērota palielināta mirstība IGF-1 sekundāri inducētās hipoglikēmijas dēļ.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Benzilspirts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 20
Ledus etiķskābe
Nātrija acetāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc atvēršanas:

Noteikts, ka šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā redzes viedokļa, ja flakons ir vienreiz atvērts, zāles var uzglabāt maksimāli 30 dienas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Uzglabājot citos apstākļos, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pa 4 ml šķīduma 5 ml flakonā (1 klases stikls), kas noslēgts ar aizbāzni (brombutil/izoprēna polimērs) un vāciņu (ar laku pārklāta plastmasa).

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

INCRELEX ir vairāku devu šķīdums.

Šķīdumam jābūt dzidram tūlīt pēc tā izņemšanas no ledusskapja. Ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, to injicēt nedrīkst (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

EU/1/07/402/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 03/08/2007

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 03/08/2012

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.