

▼ Increlex® mecasermina

Guía de seguridad dirigida al profesional sanitario

El objetivo de este material sobre prevención de riesgos es proporcionar información a los profesionales sanitarios en relación con el uso seguro y eficaz de mecasermina, así como el adecuado manejo de los principales riesgos asociados al medicamento. Se recomienda leerlo antes de prescribir/dispensar/administrar el medicamento junto con la ficha técnica de mecasermina disponible en el Centro de información online de medicamentos (CIMA). <https://cima.aemps.es>

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2024

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Diagnóstico del déficit primario grave de IGF-1

Increlex es factor de crecimiento insulínico tipo 1 humano recombinante (rhIGF-1). Está indicado para el tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes con problemas de crecimiento debido a un déficit primario grave de IGF-1.

El diagnóstico del déficit primario grave de IGF-1 (SPIGFD) incluye pacientes con niveles bajos de IGF-1 debido a insensibilidad a la hormona de crecimiento (GH) asociado con mutaciones en los receptores de la GH (GHR), en la vía de señalización post-GHR y anomalías en el gen IGF-1. Los pacientes con SPIGFD no tienen deficiencia de GH, por lo tanto no se espera que respondan adecuadamente al tratamiento con GH exógena.

El déficit primario de IGF grave viene definido en Europa por las siguientes características:

- Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla $\leq -3,0$.
- Niveles basales de IGF-1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes.
- Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH).
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF-1 como la malnutrición, el hipopituitarismo, hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

Por favor, documente el diagnóstico de deficiencia primaria grave de IGF-1 para garantizar el uso del fármaco dentro de la indicación aprobada.

Riesgos relacionados con la administración

- No se debe exceder la dosis máxima de 0,12 mg/kg dos veces al día, ya que puede aumentar el riesgo de desarrollar neoplasia benigna y maligna.
- Increlex siempre debe administrarse un poco antes o justo después de las comidas para evitar que el paciente sufra episodios de hipoglucemia. Si el paciente no puede comer, Increlex no debe administrarse.
- En cada administración se deben ir rotando los lugares de inyección con el fin de evitar que se produzca lipohipertrofia en el lugar de la inyección.

Riesgos asociados al medicamento

A continuación se detallan los principales riesgos asociados al tratamiento con Increlex. Para una información completa sobre este medicamento consulte su ficha técnica, disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA) <https://cima.aemps.es>

Neoplasias benignas y malignas

Debido al aumento del riesgo de desarrollar neoplasias benignas y malignas con el uso de Increlex, éste está contraindicado en pacientes con neoplasia activa, sospecha de neoplasia o con cualquier afección o antecedentes médicos que aumenten el riesgo de desarrollar neoplasia benigna o maligna.

Durante la fase posterior a la comercialización del medicamento se han observado casos de neoplasias (tanto malignas como benignas) en niños y adolescentes que habían recibido tratamiento con mecasermina. Estos casos incluyen una variedad de tumores malignos raros que generalmente no se observan en niños. El conocimiento actual de la biología del IGF-1 sugiere que éste está involucrado en el desarrollo de tumores malignos en los distintos órganos y tejidos.

El incremento del riesgo de desarrollar neoplasias puede ser mayor en pacientes que reciben Increlex para usos no autorizados o a dosis superiores a las recomendadas. Es importante que este medicamento se use solo para la indicación autorizada y que no se exceda la dosis máxima de 0,12 mg/kg administrada dos veces al día. El médico debe consultar la guía de dosis de Increlex para obtener más información sobre cómo calcular la dosis correcta para cada paciente en función de su peso.

- Antes de la prescripción, es necesario documentar la evaluación del historial del paciente y factores de riesgo de neoplasia maligna. Se recomienda la inclusión de los nuevos pacientes en el estudio Global Registry.
- Los médicos deben estar atentos ante cualquier síntoma de posible neoplasia maligna. Además, se debe indicar a los padres cuáles son los signos y síntomas de las neoplasias para que busquen atención médica lo antes posible.
- El tratamiento deberá suspenderse definitivamente si aparece algún indicio de neoplasia, ya sea maligna o benigna.

Efectos hipoglucémicos

Increlex debe administrarse un poco antes o justo después de una comida o tentempié, ya que puede tener efectos hipoglucemiantes similares a los de la insulina. Debe prestarse especial atención a los niños pequeños, con historial de hipoglucemia o que tengan problemas para comer y realicen bajas ingestas.

Se recomienda la monitorización de la glucosa preprandial al inicio del tratamiento y hasta que se establezca una dosis bien tolerada. Si aparecen síntomas frecuentes de hipoglucemia o hipoglucemia grave, se debe seguir monitorizando la glucemia independientemente del estado preprandial y, si es posible, en caso de síntomas hipoglucémicos.

Debe evitarse que los pacientes realicen actividades de alto riesgo durante las 2-3 horas posteriores a la administración de la dosis, particularmente al inicio del tratamiento y hasta que se haya establecido una dosis bien tolerada de Increlex.

Si una persona con hipoglucemia grave está inconsciente o por cualquier otro motivo es incapaz de comer normalmente, puede ser necesaria una inyección de glucagón. Las personas con historial de hipoglucemia grave deben tener siempre glucagón a mano.

En el momento de realizar la primera prescripción de Increlex los médicos deben explicar a los padres de los pacientes cuáles son los signos y síntomas de la hipoglucemia, y cómo prevenirla. También deben recibir formación sobre el tratamiento de la hipoglucemia grave, para poder actuar en caso de que ésta llegue a producirse (p.ej. inyección de glucagón).

En el caso de pacientes diabéticos en tratamiento con Increlex puede ser necesario reducir la dosis de insulina y/o otros agentes hipoglucemiantes.

✿ Anomalías cardiovasculares

Antes de empezar el tratamiento con Increlex se recomienda realizar un ecocardiograma a todos los pacientes. También es conveniente hacer un ecocardiograma cuando el paciente termine el tratamiento. Si se observan anomalías en el ecocardiograma (ej. cardiomegalia) o el paciente presenta síntomas cardiovasculares, conviene realizar un seguimiento ecocardiográfico, con evaluaciones periódicas.

✿ Hipertensión intracraneal

Debido a la posibilidad de hipertensión intracraneal (HI), deberán realizarse oftalmoscopias antes de iniciar el tratamiento, periódicamente durante el transcurso del mismo y, en el caso de que aparezcan síntomas clínicos sugestivos (p.ej. problemas de visión, cefalea severa persistente, náuseas y/o vómitos).

✿ Hipertrofia linfoide

Debido a la posibilidad de hipertrofia del tejido linfático (p.ej. amigdalas), deberán realizarse periódicamente reconocimientos otorrinolaringológicos (oídos, nariz y garganta) de los pacientes sometidos a tratamiento con Increlex a fin de excluir potenciales complicaciones o para iniciar el tratamiento adecuado, en caso de aparición de síntomas clínicos (p.ej. ronquidos, exudado crónico del oído medio).

✿ Epifisiólisis de la cabeza femoral y progresión de la escoliosis

En pacientes que experimentan un crecimiento rápido puede producirse epifisiólisis de la cabeza femoral (con la posibilidad de derivar en necrosis avascular) y progresión de la escoliosis. Durante el tratamiento con Increlex, deben monitorizarse estas patologías en caso de que se produzcan síntomas clínicos (p.ej. cojera, dolor en la cadera o rodillas).

✿ Hipersensibilidad

Se han notificado casos de hipersensibilidad, urticaria, prurito y eritema en pacientes tratados con Increlex. Estos han sido tanto sistémicos como locales en el lugar de inyección. Se ha notificado un pequeño número de casos indicativos de anafilaxis que requirieron hospitalización. Mientras que las reacciones locales no son indicativas de hipersensibilidad sistémica y no precisan la interrupción del tratamiento, si se producen reacciones de hipersensibilidad sistémica, el tratamiento con Increlex debe interrumpirse.

Debe informarse a los padres/cuidadores y a los pacientes de la posibilidad de que dichas reacciones aparezcan, y de que si se produce una reacción alérgica sistémica deben suspender el tratamiento y acudir rápidamente al médico.

Inmunogenicidad

Como con todos los medicamentos proteicos, algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos a Increlex. Como consecuencia del desarrollo de anticuerpos, no se ha observado disminución del crecimiento. Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles inesperadamente elevados de IGF-1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF-1, anticuerpos de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente. En tales casos deben seguirse las instrucciones para la determinación de anticuerpos. En caso necesario, véase en el Anexo 1 los detalles sobre cómo realizar el análisis de anticuerpos.

Increlex contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante. El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.

No se recomienda el uso de Increlex en niños menores de 2 años debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

La sobredosis puede conducir a niveles suprafisiológicos de IGF-1 y puede aumentar el riesgo de desarrollar neoplasia benigna y maligna. Por lo tanto, no se debe exceder la dosis diaria máxima. En caso de sobredosis aguda o crónica, Increlex debe suspenderse inmediatamente. Si se reinicia el tratamiento con Increlex, la dosis no debe exceder la dosis diaria recomendada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

ANEXO 1.

Proceso para el análisis de anticuerpos de Increlex®

1. Procedimiento que debe seguir el médico para solicitar el análisis de anticuerpos:

Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles inesperadamente elevados de IGF-1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF-1, anticuerpos de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente.

En estos casos, se debe valorar el realizar un análisis de anticuerpos. Si es necesario, para saber cómo se puede realizar el análisis de anticuerpos, seguir el proceso descrito a continuación:

- ✿ El médico debe dirigir su petición directamente a Increlex.antibodies@ipsen.com, explicando el motivo del médico para el análisis de anticuerpos.
- ✿ El representante responsable de Ipsen informará al laboratorio donde se validan los análisis acerca del envío y se acordará lo siguiente:
 - *El número de muestras a analizar.*
 - *Los tiempos aproximados para estos análisis.*
 - *El tipo de matriz (suero/plasma) y el volumen.*
 - *El procedimiento de recogida de la muestra, identificación y conservación.*
 - *Cómo enviar las muestras (transporte, temperatura y dirección).*
 - *Los costes asociados para estos ensayos y servicios.*
- ✿ En todos los casos Ipsen no estará involucrado en la recogida de la muestra ni se le cargará con el coste de estos análisis ni del envío.
- ✿ El representante responsable de Ipsen enviará toda la información requerida al médico.
- ✿ El médico explicará al paciente dónde debe acudir para la recogida de las muestras de sangre para el análisis de anticuerpos (laboratorio biológico externo o del hospital), *con la prescripción le proporcionará los detalles del laboratorio biológico externo o del hospital* e informará al paciente de que Ipsen no es responsable de los costes asociados.
- ✿ El laboratorio biológico externo o del hospital enviará las muestras al correspondiente laboratorio de análisis en las condiciones de envío especificadas por el laboratorio que realiza el análisis.

2. Estrategia que seguirá para la evaluación de los anticuerpos de unión, neutralizantes e IgE

2.1. Análisis de anticuerpos de unión/de sostén (en caso de elevados niveles circulantes de IGF-1 después de la inyección)

El laboratorio encargado de la evaluación de anticuerpos de unión/sostén es KYMOS PHARMA SERVICES, ubicado en España. Los detalles de contacto se describen en el Anexo 2.

Según lo recomendado por la EMA [1] y la FDA [2], se utilizará un enfoque de multicapa (consulte la **Figura 1**). Brevemente, las muestras de sangre recogidas se someterán en primer lugar a un ECLA de cribado (ensayo electroquimioluminiscente) para la detección de anticuerpos de unión a IGF-1. Las muestras que den positivo en el ensayo de detección se enviarán a un ECLA confirmatorio. Las muestras positivas confirmadas tanto en la evaluación como en el ECLA confirmatorio se considerarán positivas para los anticuerpos de unión/sostén y se determinará el título del anticuerpo para definir la magnitud de la respuesta inmune. Sólo las muestras positivas para anticuerpos de unión pueden ser evaluadas posteriormente para el anticuerpo neutralizante.



2.2. Análisis de anticuerpos neutralizantes (en caso de pobre/pérdida de eficacia)

El laboratorio encargado de la evaluación de anticuerpos neutralizantes es SGS France. Life Services, ubicado en Francia. Los detalles de contacto se describen en el Anexo 2.

Para fines de pre-cribado, ya que todos los anticuerpos neutralizantes son anticuerpos de unión, el primer paso de la evaluación del anticuerpo neutralizante será la detección de anticuerpos de unión a IGF-1 (**ver Figura 1**). Las muestras positivas confirmadas tanto en la prueba de detección como en el ECLA confirmatorio se considerarán positivas para que los anticuerpos de unión/sostén puedan caracterizarse por la presencia de anticuerpos neutralizantes usando un ensayo basado en células (CBA).

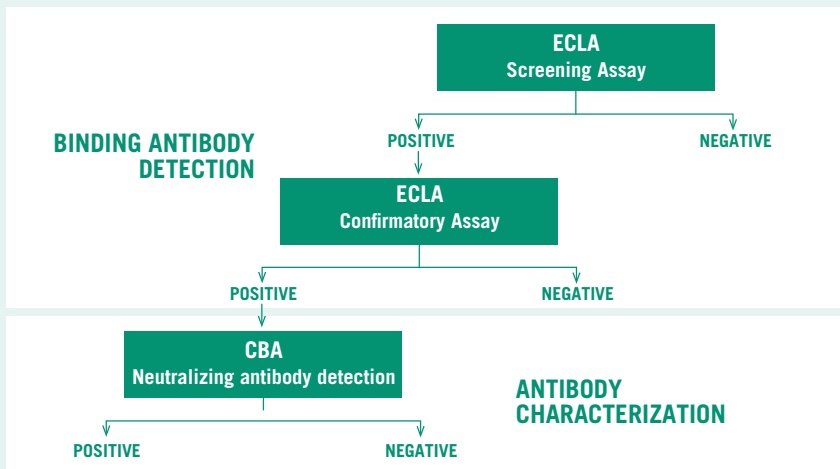


Figura 1: Estrategia multicapa para el análisis de anticuerpos

2.3. IgE anti-IGF-1 (en caso de reacción de hipersensibilidad)

El laboratorio encargado del análisis de IgE anti-IGF-1 es Bioagilytix ubicado en Alemania. Los detalles de contacto se describen en el anexo 2. En caso de un evento de hipersensibilidad relacionado con Increlex®, las muestras se analizarán directamente para la presencia de IgE anti-IGF-1 utilizando un ensayo de InmunoCAP.

Referencias

1. The European Medicines Agency (EMA) (2007). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 (2007).
2. Food and Drug Administration (FDA) (2009). Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Draft Guidance (December 2009).

ANEXO 2.

Los análisis de anticuerpos de Increlex® se proporcionarán bajo prescripción

1. Datos de contacto del laboratorio

- ✿ **1.1. Anticuerpos de unión/de sostén anti-IGF-1 (elevados niveles circulantes de IGF-1). Kymos Pharma Services S.L.** Dirección: Parc Tecnològic del Vallès. Ronda Can Fatjó, 7B. 08290 Cerdanyola del Vallès. Barcelona. SPAIN. Teléfono: +34 935 481 848. Web: www.kymos.com
- ✿ **1.2. Anticuerpos neutralizantes anti-IGF-1 (pobre/pérdida de eficacia). SGS France, Life Services.** Dirección: 90 Avenue des Hauts de la Chaume BP. 28. 86281 Saint-Benoît Cedex – Francia. Teléfono: +33 5 49 57 04 04. Web: www.sgs.com/en/life-sciences
- ✿ **1.3. IgE anti-IGF-1 (en caso de reacción de hipersensibilidad). BIOAGILYTIX Europe GmbH.** Dirección: Lademannbogen 10. 22339 Hamburgo, Alemania. Teléfono: +49 405 267 790. Web: www.bioagilytix.com

2. Recogida e identificación de las muestras biológicas a confirmar con increlex.antibodies@ipsen.com

La muestra total de sangre de 2 ml debe extraerse 1-2 horas antes de una nueva inyección de Increlex® si el sujeto aún está en tratamiento. Las muestras de sangre se tomarán en tubos con activador de coágulos séricos. Cada muestra se dejará reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente (máximo 60 minutos) y se centrifugará durante 10 minutos a 1800 g a + 4 °C. El suero se eliminará y se transferirá a un criotubo (por ejemplo, vial Nunc™): 2 alícuotas, alrededor de 500 µl de suero por alícuota y almacenadas inmediatamente a -22 ± 4 °C. Estas muestras se etiquetarán correctamente con las iniciales del paciente (3 primeras letras del apellido), la fecha de nacimiento del paciente, el sexo del paciente, la fecha y hora de la extracción de sangre y el nombre del médico, el nombre del hospital/ laboratorio y el país.

3. Condiciones de envío (a confirmar con increlex.antibodies@ipsen.com)

Las muestras de suero se enviarán en hielo seco al laboratorio de análisis por un servicio mundial de mensajería global (por ejemplo, se recomienda utilizar World Courier) que puede informar sobre los requisitos específicos para un envío correcto desde cualquier país/región.