afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Avril 2008

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique INCRELEX® - IPSEN

Dénomination

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable

Substance active

Mécasermine

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Finlande/Hongrie)
AMM : 3 août 2007
Date de Commercialisation en France : 15 avril 2008

Indications, mode d'administration et posologie

Increlex® est un facteur de croissance insulinomimétique humain de type 1 (IGF-1), dérivé de l'ADN recombinant, produit sur *Escherichia coli*.

Increlex® est indiqué dans le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1.

Increlex® est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient.

La dose initiale recommandée est de 0,04 mg/kg d'Increlex® administrée par injection sous cutanée biquotidienne. Si aucun événement indésirable significatif lié au traitement ne se produit pendant au moins une semaine, la dose peut alors être augmentée, par tranche de 0,04 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour. La dose doit être réduite si celle recommandée n'est pas bien tolérée. Increlex® doit être administré peu de temps avant ou après un repas ou une collation.

En cas d'hypoglycémie survenant aux doses recommandées et alors que les conseils diététiques étaient respectés, la dose d'Increlex® devra être réduite. Si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter quelle qu'en soit la raison, la prise d'Increlex® doit être suspendue. En aucun cas la dose ne doit être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou de plusieurs doses.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité a été établi à partir des données des essais cliniques incluant 76 enfants et adolescents atteints d'un déficit primaire sévère en IGF-1 et traités pendant une durée moyenne de 4,4 années.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une hypoglycémie (47%), une hypertrophie au site d'injection (32%), un ronflement (22%), une hypoacousie (20%), et une hypertrophie amygdalienne (16%). Les patients doivent être surveillés de façon régulière, ainsi qu'en cas de survenue d'événement indésirable afin d'identifier et de traiter d'éventuelles complications.

Comme lors des traitements par hormones de croissance, une hypertension intracrânienne a été rapportée chez des patients traités par Increlex® au cours des essais cliniques (4%). Il est donc recommandé de réaliser un examen du fond de l'œil, en début de traitement par Increlex®, ou en cas d'apparition de symptômes cliniques évocateurs.

Le taux sérique d'IGF-1 élevé chez l'adulte est un facteur de risque pour de nombreux cancers. Les études de carcinogénèse ont montré chez le rat mâle ou femelle, exposé à une posologie supérieure à la posologie maximale recommandée, une augmentation de l'incidence de différents types de tumeurs bénignes et malignes. Seule une augmentation de l'incidence des hyperplasies médullo-surrénales et des phéochromocytomes cutanés qui a été observée chez la rate femelle à toutes les doses. Aucun cas de cancer ou de tumeur n'a pas été retrouvé dans les études cliniques. Cependant, le traitement doit être interrompu en cas de suspicion de tumeur.

Au cours des essais cliniques, des anomalies échocardiographiques sans symptômes cardiovasculaires ont été observées, de façon transitoire dans la majorité des cas. Il est recommandé de pratiquer une échocardiographie avant de débuter le traitement, à l'arrêt de celui-ci et régulièrement en cas de symptomatologie cardiovasculaire ou d'anomalies échocardiographiques antérieurement révélées.

Comme toutes les protéines de synthèse exogènes, des réactions d'immunogénicité (anticorps anti-IGF-1) et allergiques locales ou systémiques peuvent survenir. Au cours des essais cliniques, des anticorps anti-IGF1 ont été observés chez 11 des 23 sujets traités par l'Increlex® et testés pour ces anticorps. Les patients traités et leur entourage (parents) doivent être informés de la possibilité de telles réactions et de la nécessité, en cas de manifestations allergiques, d'interrompre le traitement et de consulter rapidement un médecin.

En absence de données cliniques suffisantes, Increlex® ne doit pas être utilisé chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- une étude de cohorte observationnelle dont l'objectif est de déterminer les caractéristiques des patients traités, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Increlex®. Il est prévu d'inclure plus de 3000 patients dans 10 pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Suède),
- une étude de sécurité d'emploi à long terme incluant au moins 100 patients de la cohorte observationnelle ayant initié le traitement dans leur jeune âge et traités pendant au moins 5 ans.
- un programme d'information et d'éducation des patients et des professionnels de santé.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Increlex® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/increlex/H-704-PI-fr.pdf

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/increlex/increlex.htm

Ont participé à la rédaction de la fiche :
Y. Arimone, E. Girardin, B. Porokhov (Afssaps)