

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imukin 0,2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: Rekombinant humant interferon gamma-1b 0,2 mg.

Hvert hetteglass inneholder: 0,5 ml = 100 mikrogram (0,1 mg) = 2 mill. IE rIFN-g-1b.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kronisk granulomatøs sykdom (CGD).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er en injeksjon subkutan 3 ganger i uken. Ved hver injeksjon gis til pasienter med kroppsoverflate *større enn 0,5 m²*: 50 mikrogram/m² kroppsoverflate. Til pasienter med kroppsoverflate *mindre enn eller lik 0,5 m²*: 1,5 mikrogram/kg kroppsvekt.

Det er viktig å kontrollere at riktig mengde oppløsning er trukket opp i sprøyten før injeksjon.

Optimale injeksjonssteder er deltoideusområdet og fremsiden av låret.

Høyere doser enn angitt ovenfor anbefales ikke da verken sikkerhet eller effekt er utredet for høyere eller lavere doser. Hvis alvorlige reaksjoner oppstår, bør dosen halveres eller behandlingen avbrytes inntil bivirkningene har avtatt.

Imukin kan administreres av lege, sykepleier, familiemedlem eller pasienten selv, forutsatt at tilstrekkelig opplæring i subkutan injeksjon er gitt.

Pediatrisk populasjon

Erfaring med bruk hos barn er begrenset (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Imukin er til subkutan bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (interferon gamma), nært beslektede interferoner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Imukin utelukker ikke behovet for antimikrobiell tilleggsbehandling som kan være påkrevet ved CGD. I den pivotale kliniske effektstudien fikk de aller fleste pasienter profylaktisk antimikrobiell behandling.

Pasienter med kjent hjertesykdom kan oppleve en akutt, begrenset eksaserbasjon av hjertesykdommen ved doser på 250 mikrogram/m²/dag eller høyere. Dette er vist i tidlige kliniske studier, selv om ingen direkte kardiotoxiske effekt er påvist.

Forsiktighet ved kjent krampesykdom og/eller forstyrrelser i sentralnervesystemet.

Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig leversykdom og sterkt nedsatt nyrefunksjon pga. risiko for akkumulering av interferon gamma ved gjentatt administrering.

Reversibel nøytropeni og trombocytopeni som kan være alvorlig og doseavhengig er observert under behandling med Imukin. Forsiktighet bør utvises når Imukin administreres til pasienter med myelosuppresjon.

Forhøyede nivå av ASAT og/eller ALAT (opptil 25X) er observert under Imukin-behandling. Insidensen synes å være høyere hos pasienter som er yngre enn ett år (med forhøyede enzymer hos 6 av 10) sammenlignet med eldre pasienter. I ett tilfelle forekom dette så tidlig som 7 dager etter start av behandling. Behandlingen ble stoppet i alle seks pasientene og gjenopptatt med redusert dose i fire av pasientene. Transaminaseverdiene gikk tilbake til utgangsverdien hos alle pasientene og kom ikke igjen ved gjenopptak av behandlingen med unntak av hos én pasient. Det bør utvises forsiktighet spesielt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Samtidig behandling med andre heterologe serumproteinpreparater eller immunologiske preparater (vaksiner) bør unngås pga. risiko for uventet eller forsterket immunrespons (se pkt. 4.5).

Før behandling med gammainterferon, deretter med passende intervall etter legens bedømmelse anbefales følgende laboratorieprøver: Hematologiske tester, inklusive røde og hvite blodceller (med differensialtelling), trombocytter, klinisk-kjemiske blodprøver, herunder nyre- og leverfunksjonstester samt urinstatus.

Interferon gamma-1b er et eksogent protein og kan føre til dannelse av antistoffer i løpet av behandlingen. Imukin administrert i riktig dosering til CGD-pasienter har så langt ikke vært forbundet med signifikant risiko for induksjon av nøytraliserende antistoffer for interferon gamma.

Det kan ikke utelukkes at høye konsentrasjoner interferon gamma kan påvirke fertiliteten hos menn og kvinner (se pkt. 4.6).

Pasienter som behandles med Imukin, og deres foreldre, bør informeres om den forventede nytten og mulige risiko forbundet med behandlingen. Hvis hjemmebruk vurderes som gunstig av behandlende lege, må det gis tilstrekkelig informasjon om riktig bruk av preparatet.

Gummiproppen i hetteglasset med Imukin inneholder naturgummi (et lateksderivat) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Interaksjoner sett med Imukin ligner de som er sett i dyreforsøk med andre interferoner.

Det er ikke vist at interferon gamma reduserer effekten av antibiotika eller glukokortikoider hos pasienter med CGD.

Det er teoretisk mulig at hepatotoksiske og nefrotoksiske legemidler kan påvirke clearance av interferon gamma. Effekten av andre substanser som ofte gis til CGD-pasienter, som antiinflammatoriske midler, NSAIDs, teofyllin, immunosuppressive og cytostatika, på den terapeutiske effekten av interferon gamma er ikke kjent. Samtidig behandling med heterologe serumproteinpreparater eller immunologiske preparater (f.eks. vaksiner) kan gi økt risiko for uventet eller forsterket immunrespons mot Imukin (se pkt. 4.4).

Ved samtidig inntak kan interferon gamma forandre halveringstiden til legemidler som metaboliseres via cytokrom P-450-systemet.

Samtidig bruk av preparater med nevrotoksiske, hematotoksiske, myelosuppressive eller kardiotoxiske effekter kan øke interferoners toksisitet i disse systemer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av rekombinant humant interferon gamma-1b hos gravide kvinner. Hos et begrenset antall kvinner med gjentatte spontanaborter i 1. trimester er det vist forhøyede nivåer av endogent interferon gamma. Den kliniske betydningen av funnet er ikke kjent. I aper har rekombinant humant interferon gamma-1b gitt aborter. Rekombinant humant interferon gamma-1b skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent hvor mye av rekombinant humant interferon gamma-1b som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes påvirkes. Rekombinant humant interferon gamma-1b skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Basert på tilgjengelig informasjon kan det ikke utelukkes at høyere nivå av interferon gamma-1b kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet. Dyrestudier har vist en innvirkning på fertilitet hos hanndyr som ikke er relevant for human bruk (se pkt. 5.3). Hos yngre pasienter er langtidseffekten på fertilitet også ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkning av Imukin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel bør pasienter informeres om at de kan oppleve bivirkninger slik som fatigue, konvulsjon, forvirringstilstander, desorientering eller hallusinasjoner under behandling. Forsiktighet anbefales derfor ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Hvis pasienter opplever noen av disse bivirkningene, bør bilkjøring og bruk av maskiner unngås.

4.8 Bivirkninger

a) Generelt

Bivirkningene er avhengige av dose og doseringsintervall.

De vanligste bivirkningene er influensalignende symptomer, som feber, hodepine, frysninger, myalgi og tretthet.

b) Tabell over bivirkninger

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent: Nøytropeni#, trombocytopeni#

Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: Hyponatremi*, hyperglykemi*, hypertriglyseridemi*

Psykiatriske lidelser

Vanlig: Depresjon

Ikke kjent: Forvirringstilstander*, desorientering*, hallusinasjoner*

Nevrologiske sykdommer

Ikke kjent: Konvulsjon*, Parkinson-lignende bevegelse og tremor*, bevegelsesforstyrrelser*

Hjertesykdommer

Ikke kjent: Hjertesvikt*, hjerteinfarkt*, takyarytmi*, atrioventrikulærblokk*

Karsykdommer

Ikke kjent: TIA (transitorisk iskemisk anfall)*, dyp venetrombose, lungeemboli*, hypotensjon*, synkope*

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent: Interstitiell lungesykdom*, bronkospasme*, takypné*

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme, brekninger, diaré

Vanlige: Abdominalsmarter

Ikke kjent: Pankreatitt (inkl. pankreatitt med dødelig utgang)*, gastrointestinal blødning*

Sykdommer i lever og galleveier

Svært vanlige: Økte leverenzymer+

Ikke kjent: Leversvikt*

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Hudutslett

Ikke kjent: Eksaserbasjon av dermatomyositt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Myalgi, artralgi, ryggsmarter

Ikke kjent: Systemisk lupus erythematosus*

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: (Reversibel) nyresvikt*, proteinuri#

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Feber, hodepine, frysninger, tretthet, smerte ved injeksjonsstedet

Ikke kjent: Ubehag i brystet*

Undersøkelser

Ikke kjent: Positivt autoantistoff

Kan ikke vurderes utifra tilgjengelig data.

+ Høyere frekvens i placebogruppen enn i behandlingsgruppen.

** Bivirkninger i kliniske studier der Imukin ble brukt ved andre indikasjoner enn CGD og osteopetrose. I disse studiene ble interferon gamma-1b vanligvis gitt i høyere doser enn anbefalt for de godkjente indikasjonene (se også pkt. 4.9). Siden disse reaksjonene er rapportert i studier av pasienter med svært forskjellige sykdommer og helsetilstand, er det ikke mulig å beregne en pålitelig frekvens.*

c) Informasjon om alvorlige og/eller vanlige bivirkninger

De influensalignende bivirkningene vil ofte avta i alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling. Ved å administrere legemidlet før sengetid kan opplevelsen av de vanligste bivirkningene reduseres. Symptomene kan også lindres med paracetamol. Oppkast, kvalme, artralgi og ømhet ved injeksjonsstedet har vært rapportert hos enkelte pasienter.

Forbigående hudutslett, f.eks. dermatitt, makulopapuløse utslett, pustuløs eller vesikulær erupsjon og erytem på injeksjonsstedet, har forekommet etter injeksjon hos noen pasienter, men har sjelden forårsaket behandlingsavbrudd.

Økt produksjon av autoantistoffer og systemisk lupus erythematosus er angitt som følge av enkeltrapporter i litteraturen. Dette er også tilfellet for bivirkningen forvirring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Imukin har vært administrert i høye doser (> 100 mikrogram/ m^2) intravenøst eller intramuskulært til pasienter med avansert malign sykdom.

Pasienter med kjent hjertesykdom kan oppleve en akutt, begrenset eksaserbasjon av hjertesykdommen ved doser på 250 mikrogram/ m^2 /dag eller høyere. Dette er vist i tidlige kliniske studier, selv om ingen direkte kardiotoxiske effekt er påvist.

CNS-reaksjoner som redusert mental status, problemer med gange og svimmelhet er sett, særlig hos cancerpasienter som har fått doser over 100 mikrogram/ m^2 /dag. Reaksjonene er reversible og forsvinner i løpet av et par dager ved dosereduksjon eller seponering. Reversibel nøytropeni, trombocytopeni samt forhøyede leverenzymmer og triglyserider er også observert.

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme ved overdosering og observert i kliniske studier av ikke godkjente indikasjoner, er angitt under pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner og immunmodulerende midler, ATC-kode: L03A B03.

Virkningsmekanisme: Imukin inneholder interferon gamma-1b fremstilt ved rekombinant DNA-teknikk i *E. coli*. Den aktive substansen er et protein som består av dimerer dannet av to identiske monomerer hvis molekylvekt er ca. 16000 dalton. Den største forskjellen mellom interferon gamma og andre interferoner er interferon gammas fagocytaktiverende egenskaper. Induserer økt cytotoxiskitet gjennom å påvirke fagocyttenes evne til å danne frie oksygenradikaler. Øker/forsterker utskillelsen av HLA-DR/Fc-reseptoren som leder til økt antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet. Øker fagocyttenes baktericide effekt hos pasienter med kronisk granulomatøs sykdom (CGD).

Farmakodynamiske effekter: Gir antivirale, antiproliferative og immunmodulerende effekter. En placebokontrollert studie har vist at Imukin-behandling av pasienter med CGD minsker frekvensen og alvorlighetsgraden av alvorlige infeksjoner. Forbigående antistoffdannelse mot Imukin er påvist i sjeldne tilfeller.

Data vedrørende sikkerhet og effekt av Imukin hos 37 CGD-pasienter under 3 år, ble samlet fra 4 ukontrollerte studier etter markedsføring og 2 sekvensielle overvåkingsstudier etter markedsføring. Frekvensen av alvorlige infeksjoner per pasientår i disse ukontrollerte studiene var sammenlignbar med frekvensen observert i Imukin-behandlingsgrupper i kontrollerte studier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved s.c. administrering av en enkeltdose på 0,05 mg/m² Imukin hos friske menn, ble det observert maksimal plasmakonsentrasjon av interferon gamma-1b (C_{max}) på 631 pg/ml (CV=33,82 %) etter 8 timer (CV=28,20 %) (t_{max}). Gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjon–tidskurven (AUC_{0-∞}) var 8,3 ng h/ml. En sammenlignbar (dosenormalisert) eksponering hos cancerpasienter er observert og AUC økte doseproposjonalt i doseringsintervallet 0,1-0,5 mg/m². I.m. administrering viste maksimale plasmakonsentrasjoner etter ca. 4 timer. Tilsynelatende fraksjon av absorbert legemiddel etter i.m. eller s.c. injeksjon var større enn 89 %. Doseproporsjonalitet er vist etter i.v. og i.m. administrering for doser fra 0,1 mg/m² til 2,5 mg/m² og etter s.c. administrering for doser fra 0,1 mg/m² til 0,5 mg/m².

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved steady state etter i.v. eller s.c. bolusadministrering varierer fra 10,9 til 47,93 liter. Det oppsto ingen akkumulering av interferon gamma-1b etter 12 etterfølgende daglige injeksjoner av 0,1 mg/m² hos friske menn. Gjennomsnittlig residenstid (MRT) er 10,95 timer (S.D. ± 2,40 timer) etter s.c. administrering av doser på 0,1-0,5 mg/m².

Metabolisme og eliminasjon

Metabolismen av klonede interferoner faller innenfor den naturlige proteinomsetningen. Etter i.v, i.m. eller s.c. administrering av 0,1 mg/m² hos friske menn, ble det ikke påvist interferon gamma-1b i urin. Lever- og nyreperfusjonsstudier *in vitro* har vist at både lever og nyrer er i stand til å frigjøre interferon gamma-1b fra perfusat. Prekliniske studier av nefrektomerte dyr viste en reduksjon i interferon gamma-1b clearance i blod. Likevel hindret ikke tidligere nefrektomi eliminasjon. Ved s.c. administrering av en enkeltdose i området 0,1-0,5 mg/m² var gjennomsnittsverdien for tilsynelatende clearance 287 ml/minutt (S.D. ± 148 ml/minutt).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende skadelige effekter som ikke er observert i kliniske studier på mennesker er observert hos dyr: abort hos drektige aper, og irregulære menstruasjonssykluser hos aper.

Interferon gamma forårsaket apoptose i uterus og placenta hos rotter og i humane cytotrofoblastceller. Teratogenisitet ble observert hos mus ved lavere doser enn human dose. Ingen teratogenisitet ble observert hos rotter eller primater opp til 100 ganger den humane dosen.

Administrering av svært høye doser interferon gamma til unge hannmus forårsaket redusert vekt av bitestikler og testikler, redusert sædproduksjon, anormal sædkvalitet, redusert paringsevne og fertilitet. Disse tilstandene er ikke betraktet som relevant for human bruk ved anbefalt dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

D-mannitol

Dinatriumsuksinatheksahydrat

Ravsyre
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

I salgsemballasje: 36 måneder.
Åpnet pakning må brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml sterilt hetteglass (type I borosilikatglass) med steril grå gummipropp (butylgummi) og hette (aluminium/polypropylen), fylt med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse: 6 hetteglass á 0,5 ml injeksjonsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Imukin hetteglass må ikke ristes kraftig.
Parenterale legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før anvendelse.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7918

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. september 1993
Dato for siste fornyelse: 23. september 2008

10. OPPDATERINGSDATO

04.04.2022