

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMUKIN® 0,2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Imukin injektiopullo sisältää 2×10^6 IU (0,1 mg) 0,5 millilitrassa biosynteettistä ihmisen interferonigamma-1b:tä. Interferonigamma-1b tuotetaan *E.coli*:ssa rekombinantititeknikalla.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

Injektionesteen pH on $5 \pm 0,5$.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeiden infektioiden esiintymistiheyden vähentäminen kroonista granulomatoosia sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Vaikeiden infektioiden esiintymistiheyden vähentäminen vaikeaa pahanlaatuista osteopetroosia sairastavilla potilailla (ks. myös kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Imukin annetaan ihon alle (s.c.) mieluummin iltaisin 3 kertaa viikossa (esim. maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin). Suositeltu Imukin-annos kroonista granulomatoosia tai vaikeaa pahanlaatuista osteopetroosia sairastaville potilaille määritetään potilaan pinta-alan mukaan seuraavasti:

Pinta-ala suurempi kuin $0,5 \text{ m}^2$: annos $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$.

Pinta-ala pienempi tai yhtä suuri kuin $0,5 \text{ m}^2$: annos $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$.

Ennen injektioita on aina tarkistettava, että ruiskussa oleva injektioesteen määrä on oikea. Vaikka Imukinin tehokkainta annosta ei tunneta, niin suurempia annoksia ei suositella, koska Imukinin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu yllä mainittuja suuremmilla tai pienemmilla annoksilla.

Parhaita injektioitaikkoja ovat hartialihaksen sekä reiden etupinnan alueet.

Imukinia voi antaa lääkärin ja sairaanhoitajan lisäksi perheenjäsen tai potilas itse, kun heidät ensin opastetaan käyttämään ihonalaista antotekniikkaa.

Jos hoidon aikana ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia, tulee annos pienentää puoleen käytetystä tai keskeyttää hoito kunnes haittavaikutukset lievenevät.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys interferonigamma-1b:lle tai sitä rakenteellisesti muistuttaville interferoneille tai valmisteen apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Imukinin käyttö ei poista tarvetta mahdolliseen antimikrobiseen lisähoitoon, joka saattaa olla tarpeen kroonisen granulomatoosin hoidossa. Keskeisessä kliinisessä tehotutkimuksessa suurin osa potilaista sai ennaltaehkäisevää antimikrobihoitoa (ks. kohta 5.1).

Vaikka interferonigamma-1b:llä ei ole osoitettu suoraa kardiotoksista vaikutusta, saattaa 250 µg/m²/pv tai sitä suuremmat annokset vaikuttaa potilaiden sydänsairautta pahentavasti. Tällaista on havaittu varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Varovaisuuden noudattaminen on myös aiheellista hoidettaessa potilaita, joilla on esiintynyt kouristuskohtauksia ja/tai keskushermoston sairaus.

Vakavaa maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisen vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta, koska on olemassa interferonigamma-1b:n elimistöön kertymisen riski.

ASAT- ja/tai ALAT-arvojen kohoamista (jopa 25 –kertaisiksi) on havaittu Imukin-hoidon aikana. Esiintyvyys näyttää olevan suurempi alle 1-vuotiailla potilailla verrattuna vanhempiin lapsiin (kuudella potilaalla kymmenestä). Kohoamista tapahtui yhdessä tapauksessa jo 7 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta. Imukin-hoito keskeytettiin kaikilla kuudella potilaalla. Neljällä potilaalla hoito aloitettiin uudelleen pienemmällä annoksella. Maksan transaminaasiarvot palautuivat ennalleen kaikilla potilailla. Yhdellä potilaalla transaminaasiarvon nousu toistui, kun Imukinia annettiin uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta.

Vakavaa ja mahdollisesti annoksesta riippuvaista palautuvaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa on havaittu Imukin-hoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Imukinia potilaille, joilla on myelosuppressio.

Imukinin ja muiden immunomodulaattoreiden (heterologiset seerumin proteiinivalmisteet tai immunologiset lääkkeet esim. rokotteet) samanaikaista käyttöä pitää välttää immuunivasteen vahvistumisen riskin vuoksi.

Kroonisille granulomatoosipotilaille tai vaikeaa pahanlaatuista osteopetroosia sairastaville potilaille normaalisti tehtävien tutkimusten lisäksi tulee ennen Imukin-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana tehdä myös seuraavat tutkimukset: hematologia (täydellinen verenkuva ja trombosyyttilaskenta) sekä veren kemia mukaan lukien munuaisten ja maksan toiminta sekä virtsa-analyysi.

Interferonigamma-1b on eksogeeninen proteiini, jonka käyttö saattaa johtaa vasta-aineiden muodostumiseen. Tähän saakka kroonisille granulomatoosipotilaille tai vaikeaa pahanlaatuista osteopetroosia sairastaville potilaille suositellun annoksen mukaisesti käytettyyn Imukiiniin ei näytä liittyvän merkittävää neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen riskiä.

Saatavana olevan tiedon perusteella ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että korkeammat interferonigamma-1b-pitoisuudet saattavat heikentää sekä miehen että naisen hedelmällisyyttä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imukin ei vähennä mikrobilääkkeiden eikä glukokortikoidien vaikutusta potilailla, joilla on krooninen granulomatoosi tai vaikea pahanlaatuinen osteopetroosi.

Eläintutkimuksissa havaitut lääkeinteraktiot ovat olleet samanlaisia kuin muilla interferoneilla.

Teoreettisesti on mahdollista, että maksa- ja munuaistoksiset lääkkeet vaikuttavat Imukinin puhdistumaan. Kroonisten granulomatoosipotilaiden tai potilaiden, joilla on vaikea pahanlaatuinen osteopetroosi, samanaikaisesti käyttämien tulehdusta estävien lääkkeiden, esim. tulehduskipulääkkeiden, teofylliinin, immunosuppressiivien ja sytostaattien vaikutusta Imukinin terapeuttiseen tehoon pitkäaikaisessa käytössä ei tunneta.

Imukin saattaa pidentää samanaikaisesti käytettävien, sytokromi P450:n kautta metaboloituvien lääkkeiden puoliintumisaikaa.

Samanaikaisesti käytetyt neurotoksiset, hematotoksiset, myelosuppressiiviset tai kardiotoxiset lääkkeet voivat lisätä interferonien samantyyppistä toksisuutta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Interferonigamma-1b:n käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Naisilla, joilla raskaus päättyi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana toistuvasti keskenmenoon, havaittiin korkeampia endogeenisiä interferonigamma-1b-pitoisuuksia verrattuna naisiin, joilla raskaus eteni normaalisti. Tämän kliinisestä merkityksestä Imukinille ei ole tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Imukinia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä erittykö interferonigamma-1b äidinmaitoon. Koska vaikutuksia vastasyntyneisiin ei tunneta, ei imetystä suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Imukin saattaa vaikuttaa jo suositellulla annoksella (50 µg/m² sc) reaktiokykyyn siten, että ajoneuvolla-ajo ja koneiden hallinta huononee. Alkoholi saattaa lisätä tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

a) Yleinen kuvaus

Haittavaikutusten esiintyminen riippuu annoksesta sekä annosteluvälistä.

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat vilustumisen kaltaiset oireet kuten kuume, päänsärky, vilunväristykset, lihassärky ja väsymys.

b) Haittatapahtumat

Elinjärjestelmä MedDRA-termi	Esiintymistiheys ¹
Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt	
Neutropenia (ks. kohta 4.4)	3
Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	3
Psykiatriset häiriöt	
Sekavuus	Harvinainen ²
Hermojärjestelmän häiriöt	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Ruoansulatuskanavan häiriöt	

Pahoinvointi	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	
Ihottuma	Hyvin yleinen
Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt	
Lihaskipu	Yleinen
Nivelkipu	Yleinen
Systeeminen lupus erythematosus	Harvinainen ²
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	
Proteinuria	³
Yleiset häiriöt ja antotapa	
Kuume	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Hyvin yleinen
Injektiokohdan kipu	Hyvin yleinen
Väsytys	Yleinen
Tutkimukset	
Autovasta-ainemuodostus	Harvinainen ²
ASAT-arvon kohoaminen (ks. kohta 4.4)	³
ALAT-arvon kohoaminen (ks. kohta 4.4)	³

¹hyvin yleinen > 1/10; yleinen > 1/100, < 1/10; harvinainen > 1/10000, < 1/1000 esiintymistiheyden mukaisesti

²On oletettu, että näiden oireiden raportointitiheys on pienempi kuin 1/1000 ja siksi ne on luokiteltu luokkaan 'harvinainen'

³ Koska saatavana oleva tieto on rajallista, esiintyvyyttä ei voida ilmoittaa

c) Yksittäisiä vakavia ja/tai yleisiä haittatapahtumia koskevat tiedot

Vilustumisoireet saattavat lievittyä hoidon jatkuessa. Osaa näistä oireista voidaan lievittää antamalla lääke ennen nukkumaanmenoa tai käyttämällä parasetamolia. Joillakin potilailla on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, nivelkipua ja injektioalueen arkuutta.

Joillakin potilailla on injektion jälkeen esiintynyt ohimenevää ihottumaa (esim. dermatitis, makulopapulaarinen ihottuma, märkärakkulainen ja rakkulainen ihottuma) sekä punoitusta injektiokohdassa, mutta jonka johdosta hoitoa ei yleensä kuitenkaan ole jouduttu keskeyttämään.

Joillakin potilailla interferonigamma-1b on aiheuttanut lisääntynyttä autovasta-ainemuodostusta, systeemisen lupus erythematosuksen(SLE) kehittyminen mukaanlukien.

Imukinin on raportoitu yksittäistapauksissa aiheuttaneen sekavuutta joillakin potilailla, joilla on ollut kroonisen granulomatoosin tai vaikean pahanlaatuisen osteopetroosin lisäksi muita keskushermoston sairauksia.

4.9 Yliannostus

Ainoastaan suurilla annoksilla (> 100 µg/m² i.v. tai i.m.) on havaittu vakavia haittavaikutuksia.

Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten henkisen suorituskyvyn vähenemistä, liikkumishäiriöitä ja huimausta, on esiintynyt varsinkin syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet yli 100 µg/m²:n annoksia. Nämä oireet ovat olleet luonteeltaan palautuvia ja ne ovat hävinneet muutaman päivän kuluttua annoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Veren häiriöitä, mukaanlukien palautuva neutropenia ja trombosytopenia, sekä maksaentsyymien ja triglyseridien nousua voi myös esiintyä.

Vaikka interferonigamma-1b:llä ei ole osoitettu suoraa kardiotoksista vaikutusta, saattaa 250 µg/m²/pv tai sitä suuremmat annokset vaikuttaa potilaiden sydänsairautta pahentavasti. Tällaista on havaittu varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulantit. ATC-koodi LO3AB03

Interferonit ovat ryhmä toiminnallisesti samankaltaisia proteiineja, joita eukaryoottiset solut tuottavat virusten sekä erilaisten luonnollisten ja keinotekkoisten ärsykkeiden vaikutuksesta. Interferonigamma-1b:n tarkkaa vaikutusmekanismia kroonisessa granulomatoosissa ei vielä tunneta. Superoksidianionin tuotantoon kohdistuneiden vaikutusten merkitystä ei varmasti tunneta. Kuitenkin oletetaan, että interferonigamma-1b lisää makrofagien sytotoksisuutta indusoimalla toksisten happiradikaalien muodostumista. Tällaiset happiradikaalit pystyvät tappamaan solunsisäisiä mikro-organismeja. Lisäksi interferonigamma-1b indusoi HLA-DR-antigeenien ilmentymistä makrofageissa. Myös Fc-reseptorien ilmentyminen lisääntyy, mikä lisää vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta.

Eräs lumelääkekontrolloitu tutkimus 128:lle kroonista granulomatoosia sairastavalle potilaalle on osoittanut, että Imukin vähensi vakavien infektioiden esiintyvyyttä 12 kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Imukinilla hoidetuilla potilailla infektioiden esiintyvyys väheni 77 %:lla verrattuna 30 % vähenemiseen lumelääkeryhmässä (p=0,0006). Valtaosa näistä potilaista sai myös profylaktista mikrobilääkitystä.

Tietoa Imukinin tehosta ja turvallisuudesta 37 kroonista granulomatoosia sairastavalle alle 3-vuotiaalle potilaalle on yhdistetty neljästä kontrolloimattomasta markkinoille tulon jälkeisestä tutkimuksesta ja kahdesta peräkkäisestä markkinoille tulon jälkeisestä seurantatutkimuksesta. Vakavien infektioiden määrä potilasvuotta kohden oli kontrolloimattomassa ryhmässä samanlainen kuin on havaittu Imukinilla hoidetuissa ryhmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Vaikeassa pahanlaatuisessa osteopetroosissa(perinnöllinen sairaus, jolle on ominaista osteoklastivika, joka johtaa luun liikakasvuun ja fagosyyttien puutteelliseen oksidatiiviseen metaboliaan) havaittiin hoidosta riippuvainen fagosyyttien superoksidituotannon lisäys in situ.

Kontrolloidussa randomisoidussa tutkimuksessa 16:lla vaikeaa pahanlaatuista osteopetroosia sairastavalla potilaalla osoitettiin Imukinin yhdessä kalsitriolin kanssa vähentävän vakavien infektioiden esiintymistiheyttä verrattuna yksin kalsitrioliin. Analyysissä, johon yhdistettiin tietoa kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, 19:llä potilaalla 24:stä, joita oli hoidettu vähintään 6 kuukauden ajan Imukinilla kalsitriolin kanssa tai ilman, oli trabekkeliluumassa vähentynyt lähtöarvoon verrattuna. Tämän havaitun vähenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imukinin erittyminen on nopeaa i.v.-annon jälkeen. I.m.- ja s.c.-annon jälkeen se imeytyy hitaasti mutta hyvin.

Suosittelulla Imukinin subkutaaniannostuksella (0,05 mg/m²) eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on 4,9 tuntia ja keskimääräinen viipymäaika (residence time) oli 2,5 tuntia. Aika suurimman plasmapitoisuuden saavuttamiseen vaihteli 4 tunnista 14 tuntiin, keskiarvon ollessa 8 tuntia.

Imukinin erittymistutkimuksissa, jotka tehtiin terveillä vapaaehtoisilla miehillä, ei interferonigamma-1b:tä löytynyt virtsasta i.m. tai s.c. annetun 100 µg/m² annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka on vaikeaa tulkita koemallien perusteella, prekliininen tutkimus ei paljastanut ihmisillä mitään erityistä vaaraa akuutti toksisuus-, toistetulla annoksella tehdyssä toksisuus-, mutageenisuus-, paikallisessa siedettävyyss- eikä ihon herkistymistutkimuksissa.

Lisääntynyt keskenmenojen esiintymistiheys on havaittu raskaana olevilla kädellisillä eläimillä, jotka saivat Imukinia monin kerroin suurempina annoksina kuin ihmiselle suositellut annokset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

D-Mannitoli, dinatriumsukkinaattiheksahydraatti, sukkiinihappo, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä 2°C - 8°C (jääkaapissa).

Ei saa jäätyä.

Imukin on tarkoitettu kertakäyttöön.

Valmiste ei sisällä säilytysainetta. Avatun injektiopullon sisältö on käytettävä välittömästi.

Käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

3 ml:n steriili lasinen injektiopullo (Tyyppi I, piilasi). Steriili harmaa butyylikumisuljin, alumiini/propyleenirepäisykapseli.

Pakkauskoot: 1, 3, 5, 6 tai 12 injektiopulloa pahvikotelossa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämishjeet

Injektiopulloa ei saa ravistaa voimakkaasti.

Injektioneste pitää tarkastaa visuaalisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten ja värinmuutoksen vuoksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11404

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.1994 / 16.4.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2005