

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMUKIN 100 microgramos solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial (0,5 ml) contiene 2×10^6 UI (100 microgramos) de interferón gamma-1b humano recombinante. El interferón gamma-1b se produce en un sistema de expresión de *E. coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

IMUKIN está indicado para reducir la frecuencia de infecciones graves en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) (ver sección 4.4).

IMUKIN está indicado para reducir la frecuencia de infecciones graves en pacientes con osteopetrosis maligna grave (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de IMUKIN para el tratamiento de enfermos con EGC o con osteopetrosis maligna grave es de 50 mcg/m^2 en pacientes cuya superficie corporal es superior a $0,5 \text{ m}^2$ y de $1,5 \text{ mcg/kg/dosis}$ en aquellos cuya superficie corporal es igual o inferior a $0,5 \text{ m}^2$. El volumen realmente extraído debe ser controlado antes de la inyección. Las inyecciones deben administrarse por vía subcutánea, preferiblemente por la noche, 3 veces por semana (p.ej. lunes, miércoles y viernes). Los puntos óptimos para la inyección son el músculo deltoides derecho e izquierdo y la cara anterior del muslo. IMUKIN puede ser administrado por un médico, enfermera, miembro de la familia o paciente, una vez hayan sido instruidos en la administración de inyecciones subcutáneas.

A pesar de que la dosis más beneficiosa de IMUKIN no se conoce todavía, no se recomiendan dosis superiores. No se ha establecido la seguridad y eficacia de IMUKIN administrado en dosis superiores o inferiores a los 50 mcg/m^2 recomendados. En caso de presentarse reacciones graves, se modificará la dosis (reducción del 50%) o se interrumpirá el tratamiento hasta la desaparición de las reacciones adversas.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

IMUKIN debe administrarse por vía subcutánea.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (interferón gamma-1b) o hipersensibilidad conocida a los interferones estrechamente relacionados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de IMUKIN no excluye la necesidad de cobertura antimicrobiana adicional que puede requerirse para el tratamiento de la EGC. En el principal estudio de eficacia clínica la gran mayoría de los pacientes recibía tratamiento antimicrobiano profiláctico (ver sección 5.1).

Los pacientes con cardiopatía previa pueden experimentar una exacerbación aguda y autolimitada de la dolencia cardíaca a dosis de 250 mcg/m²/día o superiores, tal y como se observó en ensayos clínicos previos, aunque no se ha demostrado un efecto cardiotóxico directo.

Debe procederse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos y/o alteraciones funcionales del sistema nervioso central.

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con insuficiencia renal grave, debido a que existe la posibilidad de acumulación de interferón gamma-1b en estos pacientes.

Durante el tratamiento con IMUKIN se han observado aumentos de AST y/o ALT (hasta 25 veces). Parece que la incidencia fue mayor en pacientes menores de 1 año, frente a niños mayores. En 6 de 10 pacientes se encontró aumento de niveles de enzimas. En un caso esto sucedió sólo 7 días después de iniciar el tratamiento. El tratamiento con IMUKIN se interrumpió en estos 6 pacientes y en 4 se reinició con una dosis reducida. En todos los pacientes los valores de transaminasas hepáticas volvieron al nivel basal y no volvieron a aumentar con la readministración de IMUKIN excepto en un paciente. Debe observarse con especial precaución a los pacientes con insuficiencia hepática.

Durante el tratamiento con IMUKIN se ha observado neutropenia y trombocitopenia reversibles, las cuales pueden ser graves y pueden estar relacionadas con la dosis. Debe procederse con precaución cuando se administre IMUKIN a pacientes con mielosupresión.

Debe evitarse la administración simultánea de interferón gamma-1b con otros preparados conteniendo proteínas séricas heterólogas o preparados inmunológicos (p.ej. vacunas) debido al riesgo de respuesta inmunitaria aumentada inesperada (ver sección 4.5).

Además de las pruebas requeridas normalmente para monitorizar a los pacientes con EGC o con osteopetrosis maligna grave, antes de comenzar el tratamiento con IMUKIN y a intervalos adecuados durante el transcurso del mismo, deberá procederse a las pruebas siguientes: análisis hematológicos, incluyendo recuentos hemáticos completos, diferenciales y recuento de plaquetas; química hemática, incluyendo pruebas funcionales hepáticas y renales, así como análisis de orina.

El interferón gamma-1b es una proteína exógena que puede producir la aparición de anticuerpos durante el tratamiento. Hasta el momento, IMUKIN administrado a pacientes con EGC o con osteopetrosis maligna grave a la dosis recomendada, no parece estar asociado con un riesgo significativo de inducción de anticuerpos neutralizantes para interferón gamma-1b.

El tapón del vial de vidrio de IMUKIN contiene goma natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

En base a la información disponible no puede excluirse que la presencia de niveles elevados de interferón gamma-1b pueda perjudicar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 4.6).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 0,5 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

IMUKIN no reduce la eficacia de los antibióticos o glucocorticoides en pacientes con EGC o con osteopetrosis maligna grave.

Las interacciones con fármacos observadas con IMUKIN son similares a aquellas observadas con otros interferones en ensayos en animales.

Teóricamente, es posible que fármacos hepatotóxicos y/o nefrotóxicos pudieran tener efecto sobre el aclaramiento de IMUKIN. Tampoco se conocen los efectos de los anti-inflamatorios, AINEs, teofilina, inmunosupresores y citostáticos sobre los efectos celulares agudos de IMUKIN ni sus efectos terapéuticos en pacientes con EGC o con osteopetrosis maligna grave, cuando estos fármacos se utilizan de forma concomitante en tratamientos crónicos. La administración concomitante de preparados conteniendo proteínas séricas heterólogas o preparados inmunológicos (p. ej. vacunas) puede aumentar la inmunogenicidad de IMUKIN (ver sección 4.4).

IMUKIN puede prolongar las vidas medias de fármacos administrados simultáneamente que sean metabolizados por el sistema citocromo P-450.

El uso simultáneo de fármacos con efectos neurotóxicos (incluyendo efectos sobre el sistema nervioso central), hemotóxicos, mielosupresores o cardiotoxicos puede incrementar la toxicidad de los interferones en estos sistemas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón gamma-1b en mujeres embarazadas. Se observaron niveles más altos de interferón gamma endógeno en mujeres con abortos espontáneos recurrentes en el primer trimestre frente a mujeres con embarazos normales. No hay ninguna evidencia de relevancia clínica para IMUKIN.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. IMUKIN no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea de vital importancia.

Lactancia

Se desconoce si interferón gamma-1b se excreta en la leche humana. Debido a que no hay datos sobre los efectos neonatales, no se recomienda la lactancia materna.

Fertilidad

De acuerdo con la información disponible, no se puede excluir que la presencia de niveles más altos de interferón gamma-1b pueda afectar a la fertilidad masculina y femenina. Estudios en animales han mostrado un impacto sobre la fertilidad masculina a niveles de dosis que no se consideran relevantes para uso humano (ver sección 5.3). En pacientes más jóvenes, tampoco se conoce el efecto a largo plazo sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento pueden experimentar reacciones adversas como fatiga, convulsiones, estado de confusión, desorientación o alucinaciones. Por tanto, se debe recomendar ir con precaución al conducir un coche o utilizar máquinas.

Si los pacientes experimentan cualquiera de estas reacciones adversas, deben evitar trabajos potencialmente peligrosos como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción general

La toxicidad clínica y analítica asociada al tratamiento con dosis múltiples de IMUKIN depende de la dosis y del esquema de administración.

Las reacciones adversas más frecuentes son síntomas pseudogripales caracterizados por fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia o fatiga.

b) Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según frecuencias de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Neutropenia#, trombocitopenia#

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hiponatremia*, hiperglucemia*, hipertrigliceridemia*

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Depresión

Frecuencia no conocida: Estado de confusión*, desorientación*, alucinaciones*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Convulsiones*, marcha parkinsoniana*, temblores

parkinsonianos*, anomalías en la forma de caminar*

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Fallo cardíaco*, infarto de miocardio*, taquiarrítmia*, bloqueo auriculoventricular*

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Accidente isquémico transitorio*, trombosis venosa profunda*, embolia pulmonar*, hipotensión*, síncope*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Enfermedad pulmonar intersticial*, broncoespasmo*, taquipnea*

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuente: Dolor abdominal
Frecuencia no conocida: Pancreatitis (incluyendo desenlace mortal)*, hemorragia gastrointestinal*

Trastornos hepato biliares

Muy frecuente: Aumento de las encimas hepáticas⁺
Frecuencia no conocida: Fallo hepático*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Erupción
Frecuencia no conocida: Exacerbación de la dermatomiositis*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia, dolor de espalda
Frecuencia no conocida: Lupus eritematoso sistémico*

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Fallo renal (reversible)*, proteinuria#

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, cefalea, escalofríos, fatiga, dolor en el punto de inyección
Frecuencia no conocida: Malestar en el pecho*

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Auto-anticuerpo positivo*

No se puede estimar a partir de los datos disponibles

+ Frecuencia más alta en el grupo placebo que en el grupo de tratamiento

** Efectos adversos observados en ensayos clínicos relacionados con otras enfermedades distintas a las indicaciones registradas EGC y osteoporosis. En estos ensayos clínicos, el interferón gamma se administró habitualmente a dosis superiores a las recomendadas para las indicaciones registradas (ver sección 4.9).*

Debido a que estos efectos adversos no se han notificado en ensayos clínicos relacionados con EGC u osteoporosis pero se han notificado en ensayos clínicos para indicaciones muy diversas y con pacientes con muy distintos estados de salud, no es posible la asignación de las frecuencias correspondientes.

c) Información sobre las características de reacciones adversas individuales graves y/o frecuentes

La gravedad de los síntomas pseudogripales puede remitir al proseguir el tratamiento. Es posible minimizar algunos de estos síntomas administrando el medicamento al acostarse. También puede utilizarse acetaminofeno (paracetamol) para atenuar estos efectos. Se han descrito, en algunos pacientes, vómitos, náuseas, artralgia y molestias en el punto de inyección.

En algunos pacientes después de la inyección se han observado exantemas transitorios, p.ej. dermatitis, exantema maculopapular, erupciones pustulares y vesiculares y eritema en el punto de inyección, si bien raras veces han precisado la interrupción del tratamiento.

La inclusión de la producción de anticuerpos y del lupus eritematoso sistémico es consecuencia de la presencia de casos clínicos en la bibliografía existente. El efecto adverso “confusión” también es un caso clínico presente en la bibliografía existente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

IMUKIN ha sido administrado a dosis elevadas (>100 mcg/m²) en pacientes con procesos malignos avanzados, por vía intravenosa o intramuscular.

Se han observado reacciones adversas sobre el sistema nervioso central, incluyendo deterioro mental, trastornos de la marcha y vértigo, particularmente en pacientes con cáncer que recibieron dosis superiores a 100 mcg/m²/día. Estas anomalías fueron reversibles en pocos días al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

También se han observado trastornos sanguíneos, incluyendo neutropenia y trombocitopenia reversibles, así como aparición de niveles aumentados de enzimas hepáticas y de triglicéridos.

Los pacientes con cardiopatía previa pueden experimentar una exacerbación aguda y autolimitada de su dolencia cardíaca a dosis de 250 mcg/m²/día o superiores, tal y como se observó en ensayos clínicos previos, aunque no se ha demostrado un efecto cardiotoxico directo.

Otros efectos adversos que pueden suceder como consecuencia de una sobredosis, como se observó en los ensayos clínicos realizados en indicaciones distintas de las registradas, se detallan en la sección 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Citoquinas e inmunomoduladores

Código ATC: L03A B03

Mecanismo de acción

Los interferones son una familia de proteínas funcionalmente relacionadas que han sido sintetizadas por células eucariotas como respuesta a virus y a diversos estímulos naturales y sintéticos. El verdadero mecanismo de acción del interferón gamma-1b en la EGC es todavía desconocido. Los hallazgos relacionados con la producción del anión superóxido permanecen inequívocos. Sin embargo, se supone que el interferón gamma-1b aumenta la citotoxicidad de los macrófagos, potenciando el estallido respiratorio a través de la generación de metabolitos de oxígeno tóxicos, capaces de mediar en la muerte de microorganismos intracelulares. Aumenta la expresión de HLA-DR en los macrófagos y la del receptor Fc, la cual produce mayor citotoxicidad citomediada anticuerpo-dependiente.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico controlado con placebo en 128 pacientes con EGC, se demostró que IMUKIN reduce la frecuencia de infecciones graves durante el período del ensayo de 12 meses en un 77% en los pacientes tratados con IMUKIN, comparado con un 30% en el grupo tratado con placebo ($p = 0,0006$). La gran mayoría de estos pacientes recibía además tratamiento antimicrobiano a título profiláctico.

Se agruparon los datos de seguridad y eficacia de IMUKIN de 37 pacientes con EGC con menos de 3 años de edad de 4 estudios post-comercialización no controlados y de 2 estudios secuenciales de vigilancia post-comercialización. La tasa de infecciones graves por paciente y año en este grupo no controlado fue similar a la tasa observada en los grupos en tratamiento con IMUKIN en ensayos controlados.

En la osteopetrosis maligna grave (enfermedad hereditaria caracterizada por un defecto en los osteoclastos que conduce a un crecimiento excesivo de los huesos y a un metabolismo oxidativo deficiente de los fagocitos) se observó in situ un aumento de la producción de superóxido por los fagocitos relacionado con el tratamiento.

En un estudio controlado y aleatorizado en 16 pacientes con osteopetrosis maligna grave, se observó que IMUKIN en asociación con calcitriol redujo la frecuencia de infecciones graves frente a calcitriol solo. En un análisis que combinó los datos de dos estudios clínicos, en 19 de 24 pacientes tratados con IMUKIN en asociación con o sin calcitriol durante al menos seis meses el volumen de hueso trabecular se redujo en comparación con el nivel basal. No pudo establecerse la relevancia clínica de este descenso en pacientes tratados con IMUKIN frente a un grupo control.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea de una dosis única de $0,05 \text{ mg/m}^2$ de IMUKIN en sujetos sanos de sexo masculino, se observó una concentración plasmática máxima media (C_{max}) de interferón gamma-1b de 631 pg/ml ($\text{CV}=33,82\%$) después de un tiempo medio (t_{max}) de 8 horas ($\text{CV}=28,20\%$). El área media bajo la curva ($\text{AUC}_{0-\infty}$) fue de $8,3 \text{ ng h/ml}$. En los pacientes con cáncer se observó una exposición comparable (normalizada por la dosis) y el AUC aumentó de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de

0,1-0,5 mg/m². La administración intramuscular mostró concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 4 horas. La fracción aparente de principio activo absorbida después de una inyección intramuscular o subcutánea fue superior al 89%. Se ha demostrado una proporcionalidad de dosis después de la administración intravenosa e intramuscular para dosis que van desde 0,1 mg/m² hasta 2,5 mg/m², y después de la administración subcutánea desde 0,1 mg/m² hasta 0,5 mg/m².

Distribución

Después de la administración de un bolo intravenoso o subcutáneo, el volumen de distribución en el estado estacionario osciló desde 10,9 l hasta 47,93 l. En sujetos sanos de sexo masculino no hubo acumulación de interferón gamma-1b después de 12 inyecciones diarias consecutivas de 0,1 mg/m². El valor medio del Tiempo de Residencia Medio (TRM) después de la administración subcutánea en el rango 0,1-0,5 mg/m² es de 10,95 h (SD±2,40 h).

Eliminación

El metabolismo de los interferones clonados sigue la ruta de las proteínas. Tras la administración de 0,1 mg/m² por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea en sujetos sanos de sexo masculino, no se detectó interferón gamma-1b en orina. Estudios de perfusión renal y hepática *in vitro* demuestran que el hígado y los riñones son capaces de aclarar el interferón gamma-1b. Estudios preclínicos en animales nefrectomizados demostraron una reducción en el aclaramiento del interferón gamma-1b de la sangre; sin embargo, una nefrectomía previa no evitó la eliminación. El valor medio del aclaramiento aparente tras la administración subcutánea de una dosis única en el rango de 0,1-0,5 mg/m² fue de 287 ml/min (S.D. ± 148 ml/min).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción, tolerancia local y sensibilización de la piel.

Se ha observado una mayor incidencia de abortos en primates no humanos en período de gestación que recibieron el fármaco a dosis muchas veces más altas que las recomendadas para uso humano.

El interferón gamma provocó un aumento de la apoptosis en el útero y la placenta de ratas y en las células citotrofoblásticas humanas. En ratones, la teratogenicidad se observó a dosis más bajas que las dosis humanas. No se observó teratogenicidad en ratas y en primates a hasta 100 veces la dosis humana.

La administración de dosis muy altas de interferón gamma a ratones macho jóvenes provocó una disminución del peso del epidídimo y de los testículos, una disminución del recuento de espermatozoides, anomalías en el espermatozoides y una disminución del apareamiento y de la fertilidad. Estos efectos no se consideran relevantes para el uso humano a los niveles de dosis indicados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

D-Manitol
Succinato de disodio hexahidrato
Polisorbato 20
Acido succínico
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años

IMUKIN es para un solo uso.

La formulación no contiene conservantes. Una vez abierto, el contenido de un vial debe utilizarse inmediatamente. La fracción sin usar de cualquier vial debe desecharse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio (tipo I, vidrio borosilicatado) de 3 ml, con tapón de color gris de goma butílica y cápsula de aluminio/polipropileno tipo flip-off.

Tamaños de envase: 1, 3, 5, 6 y 12 vial(es) en una caja de cartón. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de IMUKIN no deben agitarse enérgicamente.

Los medicamentos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración en cuanto a la presencia de partículas y signos de decoloración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.113

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24/junio/1994

Fecha de la última renovación: 29/septiembre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>