

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imukin[®], Injektionslösung
2 x 10⁶ IU (0,1 mg)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: rekombinantes humanes Interferon gamma-1b

Jede Durchstechflasche (0,5 ml) enthält 2 x 10⁶ IU (0,1 mg) rekombinantes humanes Interferon gamma-1b.

Interferon gamma-1b wird unter Verwendung eines gentechnisch veränderten E. coli-Bakterienstammes hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Eine klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imukin ist zur Verringerung der Häufigkeit schwerwiegender Infektionen bei Patienten mit septischer Granulomatose (SG) indiziert (siehe auch 4.4).

Imukin ist zur Verringerung der Häufigkeit schwerwiegender Infektionen bei Patienten mit schwerer, maligner Osteopetrose indiziert (siehe auch 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Zur Behandlung der septischen Granulomatose oder der schweren, malignen Osteopetrose mit Imukin wird für Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 0,5 m² eine Dosierung von 50 µg/m² Körperoberfläche und für Patienten mit einer Körperoberfläche bis zu 0,5 m² eine Dosierung von 1,5 µg/kg Körpergewicht empfohlen. Vor der Injektion muss das tatsächlich aufgezogene Volumen kontrolliert werden. Die Injektion wird subkutan 3 x pro Woche (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) appliziert, vorzugsweise am Abend. Die optimalen Injektionsstellen sind rechter und linker Deltamuskel sowie die Vorderseite des Oberschenkels. Imukin kann von einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Familienmitglied oder dem Patienten selber injiziert werden, soweit sie in der Anwendung subkutaner Injektionen erfahren sind.

Obwohl die optimale Dosis von Imukin bislang nicht bekannt ist, sind höhere Dosierungen als die oben angegebenen nicht zu empfehlen. Sicherheit und die Wirksamkeit von Imukin in höheren oder niedrigeren Dosierungen als der empfohlenen Dosis von 50 µg/m² Körperoberfläche wurden nicht

untersucht. Beim Auftreten schwerwiegender Reaktionen sollte die Dosis modifiziert werden (50 % Reduktion) oder die Behandlung solange unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung nachlässt.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt (siehe 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Imukin ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Interferon gamma-1b) oder bekannte Überempfindlichkeit gegen nahe verwandte Interferone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Imukin schließt die Notwendigkeit eines zusätzlichen antimikrobiellen Schutzes, der für die Behandlung von SG erforderlich sein könnte, nicht aus. In der Hauptstudie zur klinischen Wirksamkeit erhielt die überwiegende Mehrheit der Patienten eine prophylaktische antimikrobielle Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Wie in frühen klinischen Studien beobachtet wurde, kann bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen bei Dosen von 250 µg/m²/Tag oder höher, eine akute, selbst limitierende Exazerbation ihres kardialen Zustandes auftreten, obwohl keine direkte herzscheidende Wirkung nachgewiesen wurde.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannten Anfallsleiden und/oder beeinträchtigter Funktion des Zentralnervensystems.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer Interferon gamma-1b-Akkumulation besteht.

Erhöhungen von AST und/oder ALT (bis zu 25fach) sind während einer Therapie mit Imukin beobachtet worden. Verglichen mit älteren Kindern erschien die Inzidenz bei Patienten unter 1 Jahr höher zu sein, da 6 von 10 erhöhte Enzymspiegel entwickelten. Bei einem Fall trat dies schon ab dem 7. Tag nach Beginn der Therapie auf. Die Behandlung mit Imukin wurde bei allen 6 dieser Patienten unterbrochen und bei 4 davon mit einer reduzierten Dosierung wieder aufgenommen. Die Werte der Leber-Transaminasen kehrten bei allen Patienten zum Ausgangswert zurück und die Erhöhungen traten bei erneuter Exposition mit Ausnahme eines Patienten nicht wieder auf. Vorsicht ist besonders bei Patienten mit Leberinsuffizienz geboten.

Reversible Neutropenie und Thrombozytopenie, die schwer und Dosis-abhängig sein können, sind während der Therapie mit Imukin beobachtet worden. Vorsicht ist geboten, wenn Imukin Patienten mit Myelosuppression verabreicht wird.

Die kombinierte Therapie von Imukin und anderen Zubereitungen mit heterologen Serumproteinen oder immunologischen Substanzen (z. B. Impfstoffe) sollte vermieden werden, da das Risiko einer unerwartet verstärkten Immunreaktion besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Zusätzlich zu den Untersuchungen, die normalerweise zur Kontrolle von Patienten mit septischer Granulomatose oder schwerer, maligner Osteopetrose erforderlich sind, müssen folgende Tests vor

Beginn und während der Behandlung mit Imukin in angemessenen Zeitabständen durchgeführt werden: Hämatologische Untersuchungen mit komplettem Blutbild, Differenzial-Blutbild und Thrombozytenzahl; klinisch-chemische Blutparameter einschließlich Nieren- und Leberfunktionstests; Urinanalyse.

Interferon gamma-1b ist ein exogenes Protein, das während des Behandlungsverlaufes zum Auftreten von Antikörpern führen kann. Bisher scheint die Anwendung von Imukin in der empfohlenen Dosierung bei Patienten mit septischer Granulomatose oder schwerer, maligner Osteopetrose nicht mit einem signifikanten Risiko der Induktion von neutralisierenden Anti-Interferon gamma-1b-Antikörpern verbunden zu sein.

Der Stopfen der Glas-Durchstechflasche mit Imukin enthält Naturkautschuk (ein Latexderivat), das allergische Reaktionen auslösen kann.

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Informationen kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Auftreten von höheren Interferon gamma-1b-Spiegeln die Fertilität von Männern und Frauen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirksamkeit von Antibiotika oder Glukokortikoiden wird durch Imukin bei Patienten mit septischer Granulomatose oder schwerer, maligner Osteopetrose nicht reduziert.

Die Wechselwirkungen von Imukin mit anderen Wirkstoffen sind mit denen vergleichbar, die mit anderen Interferonen in Tierexperimenten beobachtet worden sind.

Es ist theoretisch möglich, dass hepatotoxische und/oder nephrotoxische Wirkstoffe Auswirkungen auf die Clearance von Imukin haben könnten.

Ebenso sind die Auswirkungen von entzündungshemmenden Arzneimitteln, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Theophyllin, Immunsuppressiva und Zytostatika auf die akuten zellulären Effekte von Imukin und seine therapeutische Wirksamkeit bei Patienten mit septischer Granulomatose oder schwerer, maligner Osteopetrose nicht bekannt, wenn diese Präparate gleichzeitig in der Dauertherapie angewandt werden. Die begleitende Therapie mit heterologen Serumprotein-Präparaten oder immunologischen Präparaten (z.B. Impfstoffen) kann die Immunogenität von Imukin erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Imukin kann möglicherweise die Halbwertszeiten von gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen, die durch das Zytochrom P 450-System metabolisiert werden, verlängern.

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit neurotoxischen (einschließlich Wirkungen auf das zentrale Nervensystem), hämatotoxischen, myelosuppressiven oder kardiotoxischen Wirkungen kann die Toxizität von Interferonen in diesen Systemen verstärken.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Interferon gamma-1b bei schwangeren Frauen. Im Vergleich zu Frauen mit normaler Schwangerschaft wurden bei Frauen mit wiederholter Fehlgeburt im ersten Trimester höhere Spiegel von endogenem Interferon gamma festgestellt. Es gibt keine Anzeichen einer klinischen Relevanz von Imukin. In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität

beobachtet (siehe Kapitel 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Imukin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht eine lebenswichtige Indikation.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Interferon gamma-1b in die Muttermilch ausgeschieden wird. Wegen des Fehlens von Daten zu neonatalen Wirkungen wird Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Informationen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwesenheit höherer Spiegel von Interferon-gamma-1b die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann. Studien an Tieren haben bei Dosierungen, die für die Anwendung am Menschen als nicht relevant angesehen werden, einen Einfluss auf die männliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei jüngeren Patienten ist der Langzeiteffekt auf die Fertilität ebenfalls nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass bei ihnen während der Behandlung Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Krampfanfälle, Verwirrheitszustände, Desorientiertheit oder Halluzinationen auftreten können. Daher sollte beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten werden.

Beim Auftreten irgendeiner dieser Nebenwirkungen sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie z.B. das Fahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemeine Beschreibung

Sowohl die klinische als auch die mit Laboruntersuchungen ermittelte Toxizität nach wiederholter Anwendung von Imukin ist abhängig von der Dosis und dem zeitlichen Dosierungsschema.

Die häufigsten bei der Imukin-Therapie auftretenden unerwünschten Wirkungen sind grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerz oder Müdigkeit.

b) Tabelle der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Neutropenie#, Thrombozytopenie# (siehe Kapitel 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyponatriämie*, Hypoglykämie*, Hypertriglyceridämie*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression

Nicht bekannt: Verwirrheitszustände*, Desorientiertheit*, Halluzinationen*

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Konvulsionen*, parkinsontypisches Gangbild*, parkinsonähnliches Zittern*, Gangstörungen*

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Herzversagen*, Myokardinfarkt*, Tachyarrhythmien*, AV-Block*

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: transiente ischämische Attacken*, tiefe Venenthrombosen*, Lungenembolie*, Hypotension*, Synkope*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung*, Bronchospasmen*, Tachypnoe*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Häufig: Bauchschmerzen

Nicht bekannt: Pankreatitis einschließlich Pankreatitis mit tödlichem Ausgang*, Gastrointestinalblutungen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzymwerte+

Nicht bekannt: Leberversagen*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Rash

Nicht bekannt: (Exazerbationen von) Dermatomyositis*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen

Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematoses*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: (reversibles) Nierenversagen*, Proteinurie#

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle

Nicht bekannt: Brustbeschwerden*

Untersuchungen

Nicht bekannt: Nachweis von Autoantikörpern*

Häufigkeit aus den verfügbaren Daten nicht abschätzbar

+ Häufigkeit unter Placebo höher als unter Verum

*Zusätzlich zu den o. g. Nebenwirkungen, die in den zugelassenen Indikationen SG und Osteopetrose (s. 4.1) berichtet wurden, gab es eine Anzahl von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien, in denen andere Erkrankungen als die zugelassenen untersucht wurden, beobachtet wurden. In diesen Studien wurde Interferon gamma-1b gewöhnlich in höheren Dosen, als den für die zugelassenen Indikationen empfohlenen, verabreicht (s. 4.9).

Da diese Ereignisse nicht in klinischen Studien, die SG- oder Osteopetrose-Patienten einschlossen, beobachtet wurden, sondern in Studien an Patienten mit sehr verschiedenen Indikationen und Gesundheitszuständen berichtet wurden, ist es nicht möglich, aussagefähige Häufigkeiten anzugeben.

c) Angaben zu individuellen schweren und/oder häufig auftretenden Nebenwirkungen

Der Schweregrad der grippeähnlichen Symptome kann im Verlauf der Behandlung abnehmen. Wenn Imukin zur Zeit des Zubettgehens verabreicht wird, können einige dieser Symptome abgeschwächt werden. Zur Linderung dieser Symptome kann auch Acetaminophen (Paracetamol) verwendet werden. Bei einigen Patienten wurde über Erbrechen, Übelkeit, Gelenkschmerz und über Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet.

Bei einigen Patienten traten nach der Injektion vorübergehend Hautausschläge auf, z. B. Dermatitis, makulo-papulärer Ausschlag, Pusteln und Blasen-Ausschläge und Rötung an der Injektionsstelle, die nur in seltenen Fällen eine Behandlungsunterbrechung erforderlich machten.

Die Aufnahme von Auto-Antikörperproduktion und systemischem Lupus erythematodes ist das Ergebnis von Fallberichten in der Literatur. Die Nebenwirkung „Verwirrung“ findet sich ebenfalls als Fallbericht in der Literatur.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Imukin wurde in höheren Dosen ($> 100 \mu\text{g}/\text{m}^2$) Patienten mit fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen intravenös oder intramuskulär verabreicht.

Das Zentralnervensystem betreffende Nebenwirkungen wie verminderte Vigilanz, Gangstörung sowie Schwindel wurden beobachtet, insbesondere bei Krebspatienten, die höhere Dosen als $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ pro Tag erhielten. Diese Reaktionen waren innerhalb weniger Tage nach Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch reversibel.

Störungen des Blutes einschließlich reversibler Neutropenie und Thrombozytopenie sowie Anstieg der Leberenzyme und Triglyceride sind ebenfalls beobachtet worden.

Wie in frühen klinischen Studien beobachtet wurde, kann bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung bei Dosen von $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ oder höher, eine akute, selbst limitierende Exazerbation dieser Herzerkrankung auftreten, obwohl keine direkte herzscheidende Wirkung nachgewiesen wurde.

Weitere unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien außerhalb der registrierten Indikationen als Folge einer Überdosierung auftraten, werden unter 4.8 aufgeführt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren
ATC-Code: L03A B03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bei den Interferonen handelt es sich um eine Familie funktionell verwandter Proteine, die von eukaryontischen Zellen als Antwort auf Viren und eine Vielfalt natürlicher und synthetischer Stimuli produziert werden.

Der tatsächliche Wirkungsmechanismus von Interferon gamma-1b bei der septischen Granulomatose ist noch nicht bekannt.

Befunde, die sich auf die Bildung von Superoxid-Anionen beziehen, sind eindeutig.

Man nimmt an, dass Interferon gamma die Makrophagen-Zytotoxizität erhöht durch Steigerung des respiratory burst über die Bildung toxischer Sauerstoffmetaboliten, die fähig sind, das Abtöten intrazellulärer Mikroorganismen zu vermitteln. Interferon gamma erhöht die HLA-DR-Expression auf den Makrophagen und vergrößert die Fc-Rezeptor-Expression, daraus ergibt sich eine gesteigerte Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung an 128 Patienten mit septischer Granulomatose zeigte sich, dass Imukin die Häufigkeit schwerer Infektionen bei den mit Imukin behandelten Patienten während der 12-monatigen Studiendauer um 77 % reduzierte, im Vergleich zu 30 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0006$). Die meisten dieser Patienten erhielten zusätzlich eine prophylaktische Antibiotika-Therapie.

Aus 4 nichtkontrollierten Post-Marketing-Studien und 2 folgenden Post-Marketing-Überwachungsstudien wurden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Imukin bei 37 unter 3 Jahren alten Patienten mit septischer Granulomatose zusammengeführt. Die Rate schwerwiegender Infektionen pro Patienten-Jahr war in dieser nicht kontrollierten Gruppe der Rate ähnlich, die in kontrollierten Studien in den mit Imukin behandelten Gruppen beobachtet wurde.

Bei schwerer, maligner Osteopetrose (vererbte Störung, die durch einen Osteoklastendefekt charakterisiert ist, der zu übermäßigem Knochenwachstum und defizitärem oxidativem Metabolismus der Phagozyten führt) wurde eine behandlungsabhängige Steigerung der Superoxid-Produktion von Phagozyten in situ beobachtet.

In einer kontrollierten, randomisierten Studie an 16 Patienten mit schwerer, maligner Osteopetrose zeigte sich, dass Imukin in Kombination mit Calcitriol die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen gegenüber Calcitriol allein verringert. In einer Analyse, die Daten von 2 kontrollierten Studien kombinierte, hatten 19 von 24 Patienten, die mindestens sechs Monate mit Imukin in Kombination mit oder ohne Calcitriol behandelt wurden, ein reduziertes Volumen der Knochenbälkchen im Vergleich zur Baseline. Die klinische Relevanz dieser beobachteten Abnahme bei mit Imukin behandelten Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis Imukin von 0,05 mg/m² wurde bei gesunden männlichen Probanden nach einer mittleren Zeit (t_{\max}) von 8 Stunden (VK = 23,99 %) eine mittlere Peak-Plasmakonzentration (C_{\max}) von Interferon gamma-1b in Höhe von 631 pg/ml (VK = 33,82 %) beobachtet. Die mittlere Fläche unter der Kurve ($AUC_{0-\infty}$) betrug 8,3 ng h/ml. Bei Krebspatienten wird eine vergleichbare (dosis-normalisierte) Exposition beobachtet und bei Dosen im Bereich von 0,1 – 0,5 mg/m² nahm die AUC dosisproportional zu. Bei intramuskulärer Verabreichung wurden die Peak-Plasmakonzentrationen nach etwa 4 Stunden erreicht. Der apparente Anteil des resorbierten Arzneimittels betrug nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion über 89 %. Nach intravenöser und intramuskulärer Verabreichung von Dosen zwischen 0,1 mg/m² bis 2,5 mg/m² und nach subkutaner Verabreichung von Dosen zwischen 0,1 mg/m² und 0,5 mg/m² konnte eine Dosisproportionalität belegt werden.

Verteilung:

Nach einer intravenösen bzw. subkutanen Bolusinjektion betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State zwischen 10,9 und 47,39 Liter. Bei gesunden männlichen Probanden kam es nach 12 aufeinanderfolgenden täglichen Injektionen von 0,1 mg/m² nicht zu einer Akkumulation von Interferon gamma-1b. Nach subkutaner Verabreichung im Bereich von 0,1-0,5 mg/m² betrug der Mittelwert der mittleren Verweildauer (MRT) 10,95 h (Standardabweichung \pm 2,40 h).

Elimination:

Der Metabolismus klonierter Interferone folgt der natürlichen Handhabung von Proteinen. Interferon gamma-1b wurde nach intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von 0,1 mg/m² im Urin gesunder männlicher Probanden nicht nachgewiesen. In-vitro-Studien zur hepatischen und renalen Perfusion zeigen, dass Leber und Nieren in der Lage sind, Interferon gamma-1b aus dem Perfusat zu entfernen. Präklinische Studien mit nephrektomierten Tieren belegten eine Reduktion in der Clearance von Interferon gamma-1b aus dem Blut; jedoch verhinderte eine vorangegangene Nephrektomie nicht die Elimination. Nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis im Bereich von 0,1-0,5 mg/m² lag der mittlere Wert der apparenten Clearance bei 2,87 l/min (Standardabweichung \pm 1,48).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktionstoxizität, lokalen Verträglichkeit und zur Hautreizung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei trächtigen Affen, die Interferon gamma-1b in mehrfach höheren als für den Menschen empfohlenen Dosen erhielten, wurde eine erhöhte Abortrate beobachtet.

Interferon-gamma verursachte eine erhöhte Apoptose in Uterus und Plazenta der Ratte sowie in menschlichen Zytotrophoblast-Zellen. Bei Mäusen wurde bei niedrigeren Dosen als der für den Menschen empfohlenen Teratogenität beobachtet. Keine Teratogenität wurde bei Ratten und Primaten bis zum Hundertfachen der für den Menschen empfohlenen Dosis beobachtet.

Die Verabreichung sehr hoher Dosen von Interferon-gamma an juvenile männliche Mäuse verursachte ein verringertes Gewicht der Nebenhoden und Hoden, eine verringerte Spermienzahl, Spermienanomalien sowie ein verringertes Paarungsverhalten und verringerte Fertilität. Diese Effekte werden als nicht relevant für die Anwendung beim Menschen in den indizierten Dosierungen erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Mannitol, Natriumsuccinat 6H₂O, Bernsteinsäure, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen des Fehlens von Kompatibilitäts-Untersuchungen darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Imukin ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Darreichungsform enthält kein Konservierungsmittel. Nach dem Öffnen sollte der Inhalt einer Durchstechflasche sofort verwendet werden. Der unverbrauchte Rest der Durchstechflasche sollte verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ I Borosilikat-Glas), die mit grauen Butylgummistopfen mit abziehbaren Aluminium-/Polypropylen-Kappen verschlossen sind.

Packungsgrößen: 5 und 25 (5 x 5) Durchstechflaschen in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflaschen mit Imukin dürfen nicht stark geschüttelt werden.

Arzneimittel zur parenteralen Applikation sollten vor der Verabreichung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen überprüft werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

26289.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: **20.12.2007**

10. STAND DER INFORMATION

09/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig