

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Immukine, oplossing voor injectie 2×10^6 IE (0,1 mg)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon (0,5 ml) bevat 2×10^6 IE (overeenkomend met 0,1 mg) recombinant humaan interferon gamma-1b. Interferon gamma-1b wordt geproduceerd via een E.coli expressie systeem.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Een heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Immukine is geïndiceerd voor het verlagen van de frequentie van ernstige infecties die optreden bij patiënten met chronische granulomateuze ziekte (CGD) (zie ook rubriek 4.4).

Immukine is geïndiceerd voor het verlagen van de frequentie van ernstige infecties die optreden bij patiënten met ernstige, maligne osteopetrosis (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Immukine is bestemd voor subcutaan gebruik. De aanbevolen dosering voor Immukine ter behandeling van patiënten met CGD of ernstige, maligne osteopetrosis is $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ voor patiënten met een lichaamsoppervlakte van meer dan $0,5 \text{ m}^2$, en $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ voor patiënten met een lichaamsoppervlakte die gelijk is aan of minder dan $0,5 \text{ m}^2$. Het daadwerkelijk opgezogen volume moet voor injectie worden gecontroleerd. Injecties dienen drie maal per week subcutaan toegediend te worden (bijvoorbeeld maandag, woensdag en vrijdag), bij voorkeur in de avond. De optimale injectieplaatsen zijn de rechter- en linker musculus deltoideusgebieden en de bovenkant van de dij. Immukine kan worden toegediend door een arts, verpleegkundige, familielid of de patiënt zelf, als deze geïnstrueerd is in het toedienen van subcutane injecties.

Hoewel de optimale dosis voor Immukine nog niet bekend is, worden hogere doses niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid van Immukine zijn nog niet vastgesteld voor doses die hoger of lager zijn dan de aanbevolen dosis van $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$. Bij ernstige reacties dient de dosering te worden gehalveerd of de therapie te worden gestaakt totdat de bijwerking afneemt.

Ervaring van gebruik bij kinderen is beperkt (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (interferon gamma-1b) of bekende overgevoeligheid voor verwante interferonen of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Immukine sluit de noodzaak van enige additionele antimicrobiële bescherming, die nodig zou kunnen zijn voor de behandeling van CGD, niet uit. In de belangrijkste klinische effectiviteitsstudie kreeg het overgrote gedeelte van de patiënten profylactisch antimicrobiële therapie (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een al bestaande hartaandoening kunnen bij doseringen van 250 µg/m²/dag of hoger een acute verslechtering van hun bestaande hartconditie ervaren, die vanzelf weer overgaat. Dit werd gezien tijdens de vroege klinische studies, ondanks het feit dat geen direct cardiotoxisch effect werd aangetoond.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het behandelen van patiënten van wie bekend is dat ze lijden aan ziekten die gepaard gaan met epileptische convulsies en/of functiestoornissen van het centrale zenuwstelsel.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dienen met voorzichtigheid te worden behandeld vanwege de kans op accumulatie van interferon gamma-1b bij deze patiënten.

Tijdens behandeling met Immukine zijn verhogingen in AST en/of ALT (tot een factor 25) waargenomen. De incidentie bleek hoger bij patiënten onder 1 jaar vergeleken met oudere kinderen; 6 van de 10 ontwikkelden verhoogde enzymspiegels. In één geval gebeurde dit al na 7 dagen behandeling. De behandeling met Immukine werd bij alle 6 patiënten gestaakt en werd bij 4 patiënten hervat met een lagere dosering. De levertransaminasewaarden normaliseerden bij alle patiënten tot de normaalwaarden en deze verhoging trad bij hernieuwde toediening niet meer op, met uitzondering van één patiënt. Voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Tijdens de behandeling met Immukine zijn reversibele neutropenie en thrombocytopenie waargenomen, die ernstig van aard en dosisafhankelijk kunnen zijn. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Immukine bij patiënten met myelosuppressie.

Het gelijktijdig toedienen van interferon gamma-1b met andersoortige serumeiwitpreparaten of immunologische preparaten (bijv. vaccins) dient te worden vermeden vanwege het risico van een onverwachte verhevigde immuunreactie.

Naast onderzoeken die gebruikelijk zijn voor de controle van patiënten met CGD of met ernstige, maligne osteopetrosis, dienen patiënten de volgende tests te ondergaan zowel voordat met de Immukine therapie wordt begonnen als periodiek tijdens de behandeling: hematologische onderzoeken, waaronder volledige bloedtelling, differentiële- en bloedplaatjestelling; bloedchemie, waaronder nier- en leverfunctietests; en urineonderzoek.

Interferon gamma-1b is een exogeen eiwit, dat gedurende de behandeling kan leiden tot het ontstaan van antilichamen. Tot op heden is de toediening van Immukine aan patiënten met CGD of ernstige, maligne osteopetrosis in de aanbevolen dosering niet in verband gebracht met een significant risico van aanmaak van antilichamen tegen interferon gamma-1b.

Gebaseerd op de beschikbare informatie kan niet uitgesloten worden dat de aanwezigheid van hogere spiegels interferon gamma-1b de vruchtbaarheid van man en vrouw schaden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is alleen interactieonderzoek uitgevoerd bij volwassenen. De werkzaamheid van antibiotica of glucocorticoïden bij patiënten met CGD of met ernstige, maligne osteopetrosis wordt niet verminderd door Immukine.

Uit dierproeven is gebleken dat de interacties van Immukine met andere geneesmiddelen overeenkomen met die van andere interferonen.

Theoretisch is het mogelijk dat hepatotoxische en/of nefrotoxische geneesmiddelen de klaring van Immukine kunnen beïnvloeden.

De effecten van ontstekingsremmende middelen, NSAID's, theofylline, immunosuppressiva en cytostatica op de acute cellulaire effecten en het therapeutische effect van Immukine bij patiënten met CGD of ernstige, maligne osteopetrosis bij gelijktijdig chronisch gebruik, zijn niet bekend.

De mogelijkheid bestaat dat Immukine de halfwaardetijden verandert van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door het cytochroom P-450 systeem worden gemetaboliseerd.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die een neurotoxisch (inclusief effecten op het centrale zenuwstelsel), hemotoxisch, myelosuppressief of cardiotoxisch effect hebben, kan de toxiciteit van interferonen in deze orgaanstelsels verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van interferon gamma-1b bij zwangere vrouwen. Er werden hogere spiegels van endogeen interferon gamma gevonden bij vrouwen met een recidiverende miskraam in het eerste trimester dan bij vrouwen met een normale zwangerschap. Er zijn geen aanwijzingen voor enige klinische relevantie voor Immukine. In dierstudies werd reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Immukine dient daarom niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij het gebruik van levensbelang is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Immukine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het gebrek aan data over neonatale effecten, wordt het geven van borstvoeding ontraden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Immukine kan bij de aanbevolen dosering van 50 µg/m² per subcutane injectie een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen. Deze invloed kan worden versterkt door alcoholgebruik.

4.8 Bijwerkingen

a. Algemene beschrijving

De klinische en de klinisch-chemische toxiciteit, verbonden aan een meervoudige toediening van Immukine, is afhankelijk van de dosering en het doseringsschema.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn griepachtige symptomen die gekenmerkt worden door koorts, hoofdpijn, koude rillingen, spierpijn of vermoeidheid.

b. Lijst met Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende indeling:

Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot <1/10); soms (≥ 1/1.000 tot <1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zenuwstelselaandoeningen

Staat van verwardheid, disoriëntatie, verstoorde loop, Parkinsonachtige loop en tremor, convulsie, hallucinaties

Hartaandoeningen

Tachyarritmie, atrioventriculair blokkade, hartfalen, myocard infarct

Bloedvataandoeningen

Hypotensie, flauwte, voorbijgaande cerebrale ischemie (TIA), diepveneuze trombose, longembolie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Tachypneu, bronchospasme, interstitiële longziekte

Maagdarmsstelselaandoeningen

Gastro-intestinale bloeding, pancreatitis, inclusief pancreatitis met dodelijke afloop

Lever- en galaandoeningen

Leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Exacerbatie van dermatomyositis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Systemische lupus erythematodes

Nier- en urinewegaandoeningen

Reversibel nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Druk op de borst

Onderzoeken

Auto-antilichamen positief

c. Informatie die de individuele ernstige en/of frequent voorkomende bijwerkingen kenmerkt

De griepachtige symptomen kunnen in hevigheid afnemen naarmate de behandeling voortduurt. Een aantal van deze symptomen kan worden verminderd door Immukine voor het slapen gaan toe te dienen. Paracetamol kan worden gebruikt om deze bijwerkingen te verlichten. Bij een aantal patiënten is braken, misselijkheid, gewrichtspijn en gevoeligheid voor druk op de injectieplaats waargenomen.

Huiduitslag van tijdelijke aard, bv. dermatitis, maculopapulair exantheem, pustulaire en vesiculaire erupties en erytheem op de injectieplaats, trad op bij sommige patiënten na de injectie, maar vereiste zelden een onderbreking van de behandeling.

Het opnemen van auto-antilichaam productie en systemische lupus erythematodes is het gevolg van een beschreven casus in de literatuur. Ook de bijwerking 'verwardheid' komt ook als casus uit de literatuur.

4.9 Overdosering

Immukine is langs intraveneuze of intramusculaire weg in hogere doses toegediend ($> 100 \mu\text{g}/\text{m}^2$) aan patiënten met vergevorderde maligne aandoeningen.

Vooraf bij kankerpatiënten die doses hoger dan 100 µg/m²/dag toegediend kregen, zijn bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel waargenomen, zoals een verminderde geestelijke gesteldheid, loopstoornissen en duizeligheid. Deze afwijkingen waren omkeerbaar binnen enkele dagen na verlaging van de dosis of staken van de therapie.

Bloed afwijkingen waaronder reversibele neutropenie en trombocytopenie alsook het begin van een stijging in leverenzymen en van triglyceriden zijn waargenomen.

Patiënten met een al bestaande hartaandoening kunnen een acute, korte verslechtering van hun bestaande hartcondities ervaren bij doseringen van 250 µg/m²/dag of hoger, dit werd gezien tijdens de vroege klinische studies, ondanks het feit dat geen direct cardiotoxisch effect werd aangetoond.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van overdosering zoals gezien in de klinische studies bij andere dan de geregistreerde indicaties staan hierboven beschreven in rubriek 4.8.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Cytokines en immunomodulantia,
ATC-code: L03A B03

Interferonen vormen een familie van functioneel verwante eiwitten die gesynthetiseerd worden door eukaryote cellen als reactie op virussen en een verscheidenheid aan natuurlijke en synthetische stimuli. Het exacte werkingsmechanisme van interferon gamma-1b bij CGD is nog steeds niet bekend. Resultaten met betrekking tot de vorming van superoxide anionen blijven onduidelijk. Aangenomen wordt echter dat interferon gamma-1b de cytotoxiciteit van macrofagen verhoogt door een versterking van de "respiratory burst" waarbij toxische zuurstof metabolieten worden gevormd die de cellulaire afweer tegen intracellulaire micro-organismen tot stand laten komen. Het verhoogt de HLA-DR-expressie op macrofagen en versterkt de Fc-receptorexpressie, die een verhoogde antilichaamafhankelijke, celgedieerde cytotoxiciteit tot gevolg heeft.

In een placebo-gecontroleerde klinische studie bij 128 CGD-patiënten is aangetoond dat Immukine de frequentie van ernstige infecties tijdens de 12 maanden durende onderzoeksperiode met 77% verminderde in patiënten behandeld met Immukine in vergelijking tot 30% in de placebo groep (p=0.0006). Het merendeel van deze patiënten ontving tevens een profylactische anti-microbiële therapie.

De veiligheids- en effectiviteitsgegevens van Immukine bij 37 CGD patiënten jonger dan 3 jaar oud werden samengevoegd uit 4 niet-gecontroleerde post-marketing studies en 2 opeenvolgende postmarketing surveillance studies. Het aantal ernstige infecties per patiëntjaar in deze niet-gecontroleerde groep was vergelijkbaar met het aantal waargenomen in de groepen met Immukine behandeling in gecontroleerde studies.

Bij ernstige, maligne osteopetrosis (een erfelijke afwijking die gekarakteriseerd wordt door een osteoclastafwijking die leidt tot overmatige botgroei en deficiënt fagocyt oxidatief metabolisme), werd een aan de behandeling gerelateerde verbetering van de superoxide productie door fagocyten waargenomen in situ.

In een gecontroleerde, gerandomiseerde studie met 16 patiënten met ernstige, maligne osteopetrosis, bleek Immukine in combinatie met calcitriol versus monotherapie met calcitriol de frequentie van ernstige infecties te verlagen. In een analyse, waarbij de data van 2 klinische studies gecombineerd werden, hadden 19 van de 24 patiënten die gedurende tenminste 6 maanden behandeld waren met

Immukine in combinatie met of zonder calcitriol een gereduceerd trabekels botvolume vergeleken met de uitgangswaarde. De klinische relevantie van deze waargenomen vermindering bij met Immukine behandelde patiënten versus een controle groep kon niet worden aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Immukine wordt snel geklaard na intraveneuze toediening; het wordt langzaam en goed opgenomen na intramusculaire of subcutane toediening.

Met het aanbevolen doseringsregime van subcutane toediening van 0,05 mg/m² Immukine, was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 4,9 uur en de gemiddelde verblijfstijd 2,5 uur. De tijd waarin de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt varieert van 4 tot 14 uur, met een gemiddelde van 8 uur.

Interferon gamma-1b werd niet gedetecteerd in de urine van gezonde mannelijke vrijwilligers na intramusculaire of subcutane injectie van 100 µg/m².

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel moeilijk te interpreteren door species beperkingen, laten preklinische gegevens gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxiciteit op de voortplanting, lokale tolerantie en huidsensibilisatie geen belangrijke risico's voor de mens zien.

Bij drachtige niet-menselijke primaten die het geneesmiddel kregen toegediend in doseringen die een veelvoud hoger waren dan aanbevolen voor humaan gebruik, werd een verhoogde incidentie van abortus waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

D-Mannitol
Dinatriumsuccinaat hexahydraat
Barnsteenzuur
Polysorbaat 20
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van studies naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Immukine is voor éénmalig gebruik.

Immukine bevat geen conserveermiddel. Eenmaal geopend, dient de inhoud van een injectieflacon direct te worden gebruikt. Het niet gebruikte gedeelte van de injectieflacon dient te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C)
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml injectieflacon van glas (Type I borosilicaatglas), afgesloten met een grijze, butylrubber stop met afneembaar aluminium/polypropyleen beschermdop.

Verpakkingsgrootten: 1, 3, 5, 6 en 12 injectieflacons in een verpakking. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

De injectieflacons mogen niet krachtig worden geschud.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden onderzocht op kleine deeltjes en verkleuring.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Immukine, oplossing voor injectie 2×10^6 IE (0,1 mg) is in het register ingeschreven onder nummer RVG 15195.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 24 september 1992
Datum van laatste hernieuwing: 29 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 10 juli 2008