



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0523

BUENOS AIRES, 19 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-10644-13-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOHERINGER INGELHIM S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada IMUKIN/ INTERFERON GAMMA-1B, forma farmacéutica: INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 42066.

Que los proyectos presentados se encuentran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones a los prospectos y rótulos aprobados.

Que a fojas 93 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

0523

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma BOHERINGER INGELHEIM S.A. los prospectos que obran a fojas 62 a 82, para la especialidad medicinal IMUKIN, anulando los anteriores y desglosando los de fojas 62 a 68.

ARTÍCULO 2º- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42066, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-10644-13-5

DISPOSICIÓN Nº

0523

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Boehringer
Ingelheim

0523

IMUKIN®**INTERFERON GAMMA - 1B**

0,1 mg/0,5 ml

0,1 mg = 2 millones U.I.

Inyectable S.C.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Cada frasco ampolla contiene:

Interferon gamma-1b humano recombinante, 100 µg (= 2 millones U.I.), manitol, succinato disódico, ácido succínico, polisorbato 20, agua para uso inyectable c.s.p.

Características del recombinante:

El interferon gamma recombinante humano (rHuIFN-γ) consiste en una proteína altamente purificada por una serie de pasos cromatográficos. Es elaborada por tecnología de DNA recombinante utilizándose una cadena genéticamente manipulada de *E. Coli*. Sus genes codifican para 143 aminoácidos junto a una porción metionil extra en el extremo amino terminal. Cuatro aminoácidos (ARG, ALA, SER y GLN) en el extremo carboxilo terminal del polipéptido de 144 aminoácidos, son clivados por una proteasa de *E. coli* durante el proceso de aislamiento. Esto resulta en un polipéptido simple cadena de 140 aminoácidos. IMUKIN consiste en dímeros no-covalentes de dos monómeros idénticos de 16.465 dalton y tiene una actividad específica de 20 millones de UI/mg en el ensayo HLA-DR.

ACCION TERAPEUTICA:

Antineoplásico, antiviral e inmunorregulador.

INDICACIONES:

Tratamiento para la reducción de la frecuencia de infecciones severas en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Tratamiento para la reducción de la frecuencia de infecciones severas en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

ACCION FARMACOLOGICA:

Los interferones son una familia de proteínas relacionadas funcionalmente, sintetizadas por las células eucariotas en respuesta a virus y a variedad de estímulos naturales y adquiridos. Se supone que el interferón gamma aumenta la actividad macrofágica citotóxica.

En estudios placebo-controlados en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, IMUKIN redujo la frecuencia de infecciones severas durante los 12 meses de tratamiento. La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo antibioticoterapia profiláctica.

Datos de seguridad y eficacia de IMUKIN en 37 pacientes menores de 3 años con enfermedad granulomatosa crónica fueron resumidos de 4 estudios post-marketing no controlados y de 2 estudios post-marketing de farmacovigilancia. La incidencia de infecciones severas por paciente y por año en estos estudios no controlados fue similar a la incidencia de los estudios controlados con IMUKIN.

En 6 de 10 pacientes menores de 1 año tratados con IMUKIN, se han observado elevaciones de 2 a 25 veces de enzimas hepáticas transaminasas con respecto a los valores basales. Esas elevaciones ocurrieron tan temprano como 7 días desde el inicio del tratamiento. El tratamiento con IMUKIN fue interrumpido en todos estos pacientes, y luego recomenzado a dosis reducida en 4 de ellos. Los valores de transaminasas retornaron a los niveles basales, y en sólo un paciente se observó nuevamente elevación de las enzimas hepáticas transaminasas.

Boehringer
Ingelheim

En la osteopetrosis maligna severa (enfermedad hereditaria caracterizada por un defecto en el osteoclasto, que provoca crecimiento desmedido de hueso y déficit del metabolismo oxidativo de los fagocitos), se ha observado con el tratamiento un aumento de la producción de superóxidos por los fagocitos *in-situ*. En estudios clínicos controlados randomizados en 66 pacientes con osteopetrosis maligna severa, IMUKIN en combinación con calcitriol ha mostrado que se redujo la frecuencia de infecciones severas vs. calcitriol sólo. En un análisis con combinación de resultados de 2 estudios clínicos, 19 de 24 pacientes tratados con IMUKIN en combinación con calcitriol, o sólo, por lo menos por 6 meses, ha mostrado reducir el volumen del hueso trabeculado vs. los valores basales. No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

FARMACOCINETICA:

Absorción

Luego de la administración subcutánea de una sólo dosis de IMUKIN de 0.05mg/m², en sujetos sanos, el pico de concentración plasmática (C_{max}) fue de 631 ng/ml (CV=33.82%) al tiempo promedio de 8 horas (T_{max}) (CV=23.99%), siendo el área bajo la curva (AUC 0-∞) 8.3ng*h/mL. Similar tiempo al alcanzar la máxima concentración plasmática ha sido reportado en pacientes neoplásicos de sexo masculino y femenino (6.3± 2.0 h) luego de la administración subcutánea en el rango de dosis de 0.1-0.5mg/m². La administración intramuscular alcanza los picos plasmáticos máximos luego de las 4 horas. La fracción aparente de droga absorbida luego de la administración intramuscular o subcutánea fue mayor a 89%. Una dosis proporcionalidad ha sido demostrada luego de la administración intravenosa e intramuscular en el rango de dosis de 0.1 mg-2.5 mg/m², y luego de la administración subcutánea de 0.1-0.5 mg/m².

Distribución

El volumen de distribución en estado estable luego del bolo intravenoso o subcutáneo va de 10.9 a 46.69 L. No se observó acumulación luego de inyecciones diarias durante doce días en sujetos sanos a la dosis de 0.1mg/m².

Metabolismo y eliminación

El metabolismo de los interferones clonados sigue la ruta de las proteínas. Luego de la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea de 0.1 mg/m² en hombres sanos, no se ha detectado interferón gamma en orina. Los estudios de perfusión hepática y renal *in vitro* demostraron que estos órganos son capaces de efectuar el clearance de interferon gamma. Estudios preclínicos en animales nefrectomizados demostraron una reducción del clearance de la sangre de interferón gamma, sin embargo una nefrectomía previa, no la previene. El valor promedio de clearance aparente luego de la administración subcutánea de una sólo dosis en el rango de 0.1-0.5 mg/m², fue de 287±148 mL/min.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada de IMUKIN en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa es de 50 µg/m² (equivalente a 1.000.000 UI/m²) tres veces por semana en pacientes con una superficie corporal mayor de 0,5 m² y de 1,5 µg/Kg/dosis (equivalente a 30.000 UI/Kg/dosis) en pacientes cuya superficie corporal es igual o menor de 0,5 m².

El volumen de la medicación a administrar debe ser controlado antes de su inyección. La inyección debe ser administrada por vía subcutánea, preferentemente a la tarde. Los sitios óptimos para inyectar son el músculo deltoides derecho o izquierdo, y la cara anterior del muslo. IMUKIN puede ser administrado por un médico, enfermera, familiar o el paciente mismo, siempre que hayan sido entrenados en la manera de aplicar una inyección subcutánea.

Boehringer
Ingelheim

0523

La formulación no contiene preservativos. Una vez abierta, el contenido del vial debe ser usado inmediatamente. Lo que no se usa del vial debe ser descartado.

Aunque no se han establecido la dosis de IMUKIN más beneficiosa, no se recomiendan dosis por arriba o dosis menores a las recomendadas debido a que no se ha demostrado mayor eficacia o seguridad de las mismas. Si ocurren reacciones severas, la dosis debería ser reducida al 50%, o discontinuada la medicación hasta que se haya solucionado.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al interferon gamma o a otro interferon similar o bien a cualquier otro componente del producto.

ADVERTENCIAS:

No se recomienda administrar dosis de IMUKIN superiores a las indicadas ya que en ese caso no se ha establecido eficacia ni seguridad.

No se debe administrar otro medicamento junto con IMUKIN en la misma inyección.

Si, durante el tratamiento se presentan reacciones severas, debe modificarse la dosis (reducir un 50 %) o suspender el tratamiento.

PRECAUCIONES:

Los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente pueden experimentar una exacerbación aguda y autolimitada de su condición cardíaca con dosis de 250 µg/m²/día o mayores, tal como se observó en ensayos clínicos tempranos, aunque no se demostró efecto cardiotoxico directo. IMUKIN debe indicarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones y/o compromiso funcional del Sistema Nervioso Central y a pacientes con trastornos hepáticos severos o insuficiencia renal severa ya que en este caso, con la administración repetida de IMUKIN puede presentarse acumulación de interferon gamma.

Neutropenia reversible y trombocitopenia severas pueden estar relacionadas con la dosis, y han sido observadas durante la terapia con IMUKIN. Se debe tener precaución cuando se administra IMUKIN a pacientes con mielosupresión.

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Durante la terapia con IMUKIN se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas transaminasas AST y/o ALT, tan pronto como 7 días después del inicio del tratamiento. La incidencia parece ser mayor en pacientes con menos de 1 año de edad comparada con niños mayores. La elevación de enzimas transaminasas fue reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del IMUKIN.

Debe evitarse la administración conjunta de IMUKIN con preparados de proteínas plasmáticas heterólogas o preparados inmunológicos (por ej. vacunas) debido al riesgo de una respuesta inmunitaria inesperada o amplificada.

Aún en la dosis recomendada de 50 µg/m², por inyección subcutánea, IMUKIN puede afectar la capacidad para conducir vehículos o maquinarias, efecto que puede exacerbarse con la administración simultánea de alcohol.

Debe informarse a los pacientes en tratamiento y a sus familiares sobre los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento con IMUKIN. Si el médico considera conveniente el tratamiento domiciliario deben darse las instrucciones para el uso apropiado.

En adición a los análisis de laboratorio normalmente requeridos para el control de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa, a los pacientes que reciben tratamiento con IMUKIN debe efectuárseles, en períodos determinados por el médico tratante, los siguientes estudios: Hemograma con recuento globular, fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, pruebas de funcionamiento hepático y renal, y análisis de orina.



El principio activo de IMUKIN®, interferon gamma 1b, es una proteína exógena, lo cual podría conducir a la aparición de anticuerpos durante el curso del tratamiento.

El tapón del frasco ampolla de IMUKIN® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas.

Interacciones:

IMUKIN no reduce la eficacia de antibióticos ni corticoides en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa.

Las interacciones medicamentosas que se han visto con IMUKIN son similares a las encontradas con otros preparados de interferon en experimentos efectuados en animales.

En teoría, es posible que fármacos hepatotóxicos y/o nefrotóxicos afecten el clearance de IMUKIN. No se conoce el efecto que otros fármacos comúnmente administrados a pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa, (tales como antiinflamatorios, antiinflamatorios no esteroides, teofilina, drogas citostáticas e inmunosupresoras) pueden tener sobre los efectos celulares agudos inducidos por el interferon gamma y, por ende en su efecto terapéutico en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa.

IMUKIN puede potencialmente modificar la vida media de otros fármacos administrados simultáneamente y que son metabolizados por el sistema del citocromo P- 450.

La administración concomitante de fármacos que tienen efecto neurotóxico (incluyendo efectos en el Sistema Nervioso Central), hematotóxico, mielosupresivo o cardiotoxico, puede aumentar la toxicidad del interferon en estos órganos.

IMUKIN no debe ser mezclado con otras drogas en la misma jeringa.

Embarazo y Lactancia:

Estudios que investigaron el efecto de interferón gamma sobre la fertilidad humana han demostrado resultados discutibles. Basados en la información disponible no puede excluirse que la presencia de altos niveles de interferón gamma puede producir infertilidad masculina y que en ciertos casos de infertilidad femenina los niveles altos de interferón gamma hayan influido. En pacientes jóvenes, el efecto a largo plazo sobre la fertilidad no es conocido.

Se ha observado un incremento de la incidencia de abortos en primates embarazadas, expuestas a dosis aproximadamente 100 veces mayores a las recomendadas para el uso en humano. A dosis menores, no hay evidencia de toxicidad materna, embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad en estudios preclínicos.

Dado que no existe suficiente información sobre seguridad respecto de la administración de IMUKIN durante el embarazo, su indicación debe hacerse sólo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo.

No se ha determinado si IMUKIN pasa a la leche materna, por lo tanto no se recomienda su administración durante la lactancia.

Efectos en la habilidad del manejo de automóviles y uso de maquinarias: No hay estudios sobre el efecto en la habilidad del manejo de automóviles y uso de maquinarias. Sin embargo, los pacientes podrían experimentar efectos indeseables tales como fatiga, convulsiones, estado de confusión mental, desorientación y alucinaciones durante el tratamiento. Así, se recomienda precaución cuando se maneje automóviles u opere maquinarias: Si los pacientes experimentan algunos de estos eventos adversos, se les debe advertir sobre lo potencialmente peligroso de esas tareas tales como manejar automóviles u operar maquinarias.



Boehringer
Ingelheim

0523

EFFECTOS ADVERSOS:

Los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la toxicidad de IMUKIN dependen de la dosis administrada, la vía de administración y el esquema terapéutico.

Los efectos adversos más comunes incluyen síntomas similares a los de la gripe tales como fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia o fatiga, los cuales pueden disminuir de intensidad con la continuación del tratamiento. El acetaminofeno (paracetamol) puede indicarse para atenuar estos efectos.

Enfermedades Hematológicas y de los Ganglios Linfáticos

- Neutropenia
- Trombocitopenia

Enfermedades del Metabolismo y Nutrición

- Hiponatremia*
- Hipogluceemia*
- Hipertrigliceridemia*

Enfermedades Psiquiátricas

- Depresión
- Estado de confusión*
- Desorientación*
- Alucinaciones*

Enfermedades Neurológicas

- Convulsiones*
- Deambulacion parkinsoniana*
- Temblor parkinsoniano*
- Trastornos de la marcha*

Enfermedades Cardíacas

- Insuficiencia cardíaca*
- Infarto Agudo de Miocardio*
- Taquiarritmia*
- Bloqueo auriculoventricular*

Enfermedades Vasculares

- Ataque Isquémico Transitorio*
- Trombosis Venosa Profunda*
- Tromboembolismo Pulmonar*
- Hipotension arterial*
- Síncope*

Enfermedades Respiratorias, Torácicas y del Mediastino

- Enfermedad Intersticial Pulmonar*
- Broncoespasmo*
- Taquipnea*

Enfermedades Gastrointestinales

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Pancreatitis (incluyendo evolución fatal)*
- Hemorragia gastrointestinal*
- Dolor abdominal

Enfermedades Hepatobiliares

- Aumento de enzimas hepáticas
- Insuficiencia hepática*



Enfermedades de la Piel y Tejido Celular Subcutáneo

- Rash
- Exacerbación de dermatomiositis*

Enfermedades Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo

- Mialgias
- Artralgias
- Lupus Eritematoso Sistémico*
- Dolor lumbar

Enfermedades Renales y Urológicas

- Insuficiencia renal reversible*
- Proteinuria

Enfermedades generales y del sitio de administración

- Fiebre
- Cefalea
- Escalofríos
- Fatiga
- Dolor en el sitio de inyección
- Disconfort torácico

Bioquímicas

- Autoanticuerpos positivos*

*Estas reacciones adversas fueron observadas en estudios clínicos de otras indicaciones que no son las registradas para IMUKIN (enfermedad granulomatosa crónica y osteopetrosis maligna severa), y usualmente a mayores dosis que las recomendadas.

SOBREDOSIFICACION:

IMUKIN ha sido administrado en dosis superiores a las recomendadas ($>100 \mu\text{g}/\text{m}^2$) a pacientes con cáncer avanzado por vía intravenosa o intramuscular. Los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente pueden experimentar una exacerbación aguda y autolimitada de su condición cardíaca con dosis de $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ o mayores, tal como se observó en estudios clínicos tempranos, aunque no se demostró efecto cardiotoxico directo. Se han observado efectos adversos a nivel del Sistema Nervioso Central tales como disminución de la agilidad mental, trastornos en la marcha y vértigo, especialmente en pacientes con cáncer tratados con dosis mayores a $100 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. Estos revirtieron en pocos días luego de la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Se han presentado además, casos reversibles de neutropenia, elevación de las enzimas hepáticas y de los triglicéridos, y trombocitopenia.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar entre 2° y 8° C, evitar la congelación.

PRESENTACION:

Envase con 1 frasco ampolla.



Boehringer
Ingelheim



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 42.066
Bajo licencia de: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein,
Alemania.

Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG. – Birkendorfen Strabe 65
88397 Biberach Alemania

Importado por: **BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**
Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.
Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Tel.: (011) 4704-8333

0523

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Fecha última revisión: