



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-1428-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Febrero de 2022

Referencia: 1-47-2002-000565-21-4

VISTO el EX-1-47-2002-000565-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMUKIN / INTERFERÓN GAMMA 1b, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE S.C., aprobado por Certificado N° 42.066.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospecto e

información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMUKIN / INTERFERÓN GAMMA 1b, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE S.C., aprobado por Certificado N° 42.066.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Rotulo que consta en el Anexo IF-2022-06464803-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2022-06464682-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2022-06464550-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000565-21-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.02.16 14:53:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.16 14:53:52 -03:00

(logo del laboratorio)

ORIGINAL

Proyecto de texto para Rotulo Secundario (ESTUCHE)

**IMUKIN® 2x10⁶ UI (0,1 mg)
Interferon gamma – 1b humano recombinante**

Solución inyectable

(logo CLINIGEN)

1 vial con 0,5 ml de solución inyectable.

Vía subcutánea.

Esp. Med aut. por el M.S.

Cert. N°42.066

Venta bajo receta

Fabr. Por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Biberach an der Riss, Alemania.

Industria Alemana

Imp. por Daxley Argentina S.A.

Jose Ingenieros 2489 Olivos, Buenos Aires, Argentina.

Dir. Téc.: Farm. Esther Viviana Torem.

Bajo licencia de: Clinigen Healthcare Ltd.

Composición por vial:

Interferón gamma-1b humano recombinante 0,1 mg (= 2 millones U.I.).

Excipientes: manitol, succinato de disodio, ácido succínico, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables c.s.p. para 0,5 ml.

Conservar entre 2° y 8° C. No congelar.

Una vez desprecintado el vial, el contenido debe utilizarse de inmediato.

No dejar los medicamentos al alcance de los niños.

Barcode y N° de PAMI

L:

FV:

ORIGINAL

Proyecto de texto para Rótulo Primario (ETIQUETA)

IMUKIN® 2x10⁶ UI (0,1 mg)
Interferon gamma – 1b

1 vial con 0,5 ml de solución inyectable

Vía subcutánea.

Esp. Med. aut. por el M.S. Cert. N°42.066. Venta bajo receta.

Fabr. por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Alemania.

Industria Alemana. Imp. por Daxley Argentina S.A., Jose Ingenieros 2489 Olivos,
Buenos Aires, Argentina. Dir. Téc.: Farm. Esther Viviana Torem.

(logo CLINIGEN)

L:
FV:

Barcode



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1-47-2002-000565-21-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 11:34:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 11:34:02 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**CLINIGEN LOGO****IMUKIN® INTERFERÓN 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:

Interferón 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 interferón 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:

Inmunoestimulante, citoquina e inmunorregulador.

Código ATC: L03A B03

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 sintéticos. El verdadero mecanismo de acción del interferón gamma-1b en enfermedad granulomatosa crónica aún se desconoce. Sin embargo, se supone que el interferón

gamma aumenta la actividad macrofágica citotóxica.

En un ensayo clínico controlado con placebo en 128 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, IMUKIN® redujo la frecuencia de infecciones graves durante los 12 meses de tratamiento en el 77% de los pacientes, en comparación con el 30% del grupo placebo ($p=0.0006$). 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.

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 16 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 sola dosis de IMUKIN® de 0.05 mg/m², en sujetos sanos de sexo masculino, el pico de concentración plasmática (C_{max}) fue de 631 pg/ml (CV=33.82%) al tiempo promedio de 8 horas (T_{max}) (CV=28.20%), siendo el área bajo la curva (AUC 0-∞) 8.3 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 intervalo de dosis de 0.1-0.5 mg/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/m²-2.5 mg/m², y luego de la administración subcutánea de 0.1mg/m²-0.5 mg/m².

Distribución

El volumen de distribución en estado estable luego del bolo intravenoso o subcutáneo va de 10.9 a 47.93 L. No se observó acumulación de interferón gamma-1b luego de inyecciones diarias durante doce días en sujetos sanos de sexo masculino a la dosis de 0.1 mg/m².

El valor medio del tiempo medio de permanencia (MRT) después de administración subcutánea en el intervalo de 0.1-0.5 mg / m² es 10.95 h (S.D. ± 2.40 h).

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 interferón 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 sola dosis en el rango de 0.1 -0.5 mg/m², fue de 287 mL/min (S.D. ± 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 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 noche, tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). 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.

Aunque no se ha establecido la dosis de IMUKIN® más beneficiosa, no se recomiendan dosis superiores. No se ha establecido la eficacia y seguridad de IMUKIN® en dosis superiores ni inferiores a la dosis recomendada de 50 µg/m². Si ocurren reacciones graves, la dosis debe ser modificada (reducción del 50%), o el tratamiento debe ser discontinuado hasta que la reacción adversa desaparezca.

Modo de administración

IMUKIN® es para uso subcutáneo.

Descripción visual: Solución transparente e incolora.

Precauciones especiales de eliminación

Los viales de IMUKIN® no deben agitarse vigorosamente.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y signos de decoloración antes de su administración.

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

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada (ver advertencias y precauciones).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al interferón gamma-1b o a otro interferón 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:

El uso de IMUKIN® no excluye la necesidad de cualquier cobertura antimicrobiana adicional que pudiera requerirse para el manejo de EGC. En el estudio pivotal de eficacia clínica, la mayoría de los pacientes recibía terapia antimicrobiana profiláctica.

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 cardiotóxico 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 estos casos, con la administración repetida de IMUKIN® puede presentarse acumulación de interferón gamma-1b.

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 (hasta 25 veces), 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.

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®, interferón gamma-1b, es una proteína exógena, lo que podría conducir a la aparición de anticuerpos durante el curso del tratamiento. Hasta el momento, la administración de IMUKIN® en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa en la dosis recomendada, no parece estar asociado con un riesgo significativo de inducción de anticuerpos neutralizantes del interferón gamma-1b.

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

Sobre la base de la información disponible, no se puede excluir que la presencia de niveles más altos de interferón gamma-1b pueda afectar la fertilidad masculina y femenina.

Interacciones:

IMUKIN® no reduce la eficacia de antibióticos ni glucocorticoides 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 interferón 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 interferón gamma y, por ende en su efecto terapéutico en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna severa. La administración concomitante de preparaciones de proteínas séricas heterólogas o las preparaciones inmunológicas (por

ejemplo, vacunas) pueden aumentar la inmunogenicidad de IMUKIN®.

IMUKIN® puede potencialmente prolongar 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 interferón en estos órganos.

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

Basados en la información disponible no puede excluirse que la presencia de altos niveles de interferón gamma puede producir infertilidad masculina y femenina. Los estudios en animales han demostrado un impacto en la fertilidad masculina a niveles de dosis que se consideran no relevantes para uso humano.

En pacientes jóvenes, el efecto a largo plazo sobre la fertilidad no es conocido.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de interferón gamma-1b en mujeres embarazadas. Niveles más altos de interferón gamma endógeno se encontraron en mujeres con aborto espontáneo recurrente en el primer trimestre del embarazo en comparación con mujeres con embarazo normal. No hay evidencia de relevancia clínica para IMUKIN®. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. IMUKIN no debe usarse durante el embarazo a menos que esté estrictamente indicado.

Lactancia

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.

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.

Las reacciones adversas se han clasificado según su frecuencia utilizando el siguiente criterio: Muy frecuente (> 1/10); frecuente o común (> 1/100 a <1/10); poco frecuentes (> 1 / 1.000 a <1/100); raras (> 1 / 10.000 a <1 / 1.000); muy raras (<1 / 10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos hematológicos y de los ganglios linfáticos (frecuencia desconocida)

- Neutropenia#
- Trombocitopenia#

Trastornos del metabolismo y nutrición (frecuencia desconocida)

- Hiponatremia*
- Hiperglucemia*
- Hipertrigliceridemia*

Trastornos psiquiátricos

- Frecuente: Depresión
- Frecuencia desconocida: Estado de confusión*; desorientación*; alucinaciones*

Trastornos del sistema nervioso (frecuencia desconocida)

- Convulsiones*
- Deambulación parkinsoniana*
- Temblor parkinsoniano en reposo*
- Trastornos de la marcha*

Trastornos cardíacos (frecuencia desconocida)

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

Trastornos vasculares (frecuencia desconocida)

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

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino (frecuencia desconocida)

- Enfermedad Intersticial Pulmonar*
- Broncoespasmo*
- Taquipnea*

Trastornos gastrointestinales

- Muy frecuentes: Diarrea; náuseas; vómitos
- Frecuente: Dolor abdominal
- Frecuencia no conocida Pancreatitis (incluyendo evolución fatal) *; hemorragia gastrointestinal*

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuente: Aumento de enzimas hepáticas⁺
- Frecuencia desconocida: Insuficiencia hepática*

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo

- Muy frecuente: Erupción
- Frecuencia desconocida: Exacerbación de dermatomiositis*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

- Frecuentes: Mialgias; artralgias; dolor lumbar.
- Frecuencia desconocida: Lupus eritematoso sistémico*

Trastornos renales y urinarios (frecuencia desconocida)

- Insuficiencia renal reversible*
- Proteinuria[#]

Trastornos generales y del sitio de administración

- Muy frecuentes: Fiebre; cefalea; escalofríos; fatiga; dolor en el sitio de inyección
- Frecuencia desconocida: Malestar en el pecho*

Exploraciones complementarias

- Autoanticuerpos positivos*

No se puede estimar a partir de los datos disponibles

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

* 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. Dado que estos eventos no se han visto en ensayos clínicos que involucran EGC u osteopetrosis, pero se informan en ensayos de pacientes con muy diversas indicaciones y estados de salud, no es posible proporcionar frecuencias significativas.

Información que caracteriza reacciones adversas graves individuales o que ocurren con frecuencia

Los síntomas similares a los de la gripe pueden disminuir en severidad a medida que continúa el tratamiento. Algunos de estos síntomas pueden ser minimizados efectuando la administración antes de acostarse. También se puede usar acetaminofeno (paracetamol) para mejorar estos efectos. En algunos casos se han notificado vómitos, náuseas, artralgia y dolor a la palpación en el lugar de la inyección en algunos pacientes.

En algunos pacientes, después de la inyección, se han producido erupciones cutáneas transitorias, p. Ej. dermatitis, erupción maculopapular, erupciones pustulosas y vesiculares, y eritema en el lugar de la inyección, pero raras veces ha sido necesaria la interrupción del tratamiento.

La inclusión de la producción de autoanticuerpos y el lupus eritematoso sistémico es consecuencia de la presencia de casos clínicos en la bibliografía existente. La reacción adversa “confusión” también es un caso clínico presente en la bibliografía existente.

SOBREDOSIFICACION:

IMUKIN® ha sido administrado en dosis superiores a las recomendadas (>100 µg/m²) 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 µg//m²/día o mayores, tal como se observó en estudios clínicos tempranos, aunque no se demostró efecto cardiotóxico 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 µg//m²/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 y trombocitopenia, y elevación de las enzimas hepáticas y de los triglicéridos.

"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 congelación.

PRESENTACION:

Envase con 1 frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.066

Bajo licencia de:

Clinigen Healthcare Ltd.

ORIGINAL

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG. – Birkendorfen Strasse 65,
88397 Biberach, Alemania

Importado por:

Daxley Argentina S.A.

José Ingenieros 2489 Olivos, Buenos Aires, Argentina. Tel.: (011) 4790 -1581

Directora Técnica: Farmacéutica Esther Viviana Torem.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión: Agosto 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000565-21-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 11:33:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 11:33:51 -03:00

ORIGINAL

**PROYECTO DE INFORMACIÓN
PARA EL PACIENTE**

**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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es IMUKIN® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMUKIN®
3. Cómo usar IMUKIN®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IMUKIN®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IMUKIN® y para qué se utiliza

IMUKIN® contiene un principio activo llamado interferón gamma-1b humano recombinante. Los interferones también se conocen como inmunomoduladores. Éstos son proteínas pequeñas capaces de estimular los mecanismos de defensa del sistema inmunológico del cuerpo. Protegen frente a los microorganismos (por ejemplo, bacterias, virus y hongos) que pueden causar enfermedades.

IMUKIN® se utiliza en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC). La EGC es una deficiencia en el metabolismo de los neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco de la sangre que normalmente erradica las bacterias u hongos que invaden el cuerpo. La alteración deficitaria de la EGC hace que los neutrófilos sean menos capaces de prevenir infecciones.

IMUKIN® se utiliza para reducir la frecuencia de infecciones graves que pueden presentarse con esta enfermedad.

IMUKIN® también se utiliza en pacientes con la enfermedad de los huesos de marfil (osteopetrosis) maligna grave. Ésta consiste en un defecto hereditario en las células de los huesos que produce un crecimiento excesivo y anormal de los huesos. También afecta a la médula ósea y a las células de la sangre que de forma habitual se forman en ella. En consecuencia, los pacientes con osteopetrosis también presentan riesgo de infecciones graves.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IMUKIN®

No use IMUKIN®

Si es alérgico al interferón gamma o a otros interferones relacionados o a algunos de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro si es alérgico a los interferones.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMUKIN®.

Tenga especial cuidado con IMUKIN®

- si tiene una enfermedad del corazón, ya que las dosis superiores a las dosis habituales pueden empeorar su enfermedad cardíaca (ver sección 3 para consultar la dosis).
- si tiene trastornos convulsivos y/o alteraciones en la función del sistema nervioso central
- si su hígado no funciona con normalidad (insuficiencia hepática)
- si su riñón no funciona con normalidad (insuficiencia renal)
- si su médula ósea no produce células de la sangre en cantidades normales (mielosupresión)
- **si es alérgico al látex, ya que el tapón del vial de vidrio contiene goma natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.**

Consulte a su médico si cualquiera de las circunstancias arriba mencionadas le ocurre en la actualidad o le ha ocurrido alguna vez.

Debe evitar utilizar IMUKIN® junto con otros medicamentos que contengan proteínas. También debe evitar utilizar IMUKIN® a la vez que se le administra una vacuna. Consulte a su médico si tiene dudas al respecto.

Debe continuar realizándose las pruebas utilizadas en el tratamiento de la EGC y la osteopetrosis maligna grave. Debe controlarse cuidadosamente, su recuento de células sanguíneas, la orina y el funcionamiento del hígado y el riñón tanto antes como durante el tratamiento.

Los niveles altos en el cuerpo de interferón gamma-1b pueden dañar la fertilidad de hombres y mujeres.

Otros medicamentos e IMUKIN®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Puede necesitar antibióticos para tratar las infecciones que aun así se presenten mientras está utilizando IMUKIN® para el tratamiento de la EGC. No se ha demostrado que IMUKIN® afecte la eficacia de antibióticos o corticoesteroides, medicamentos utilizados habitualmente en pacientes con EGC y osteopetrosis maligna grave.

Los medicamentos que afectan el hígado o los riñones pueden afectar la eliminación de IMUKIN® del organismo. Puede ser que IMUKIN® prolongue la actividad de otros medicamentos que se descomponen y se eliminan del cuerpo mediante el hígado.

Si utiliza IMUKIN® junto con medicamentos o vacunas que tienen efectos sobre el corazón, la sangre, la médula ósea, el sistema nervioso o el sistema inmune puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

En base a la información disponible, no se conocen los efectos sobre la fertilidad pero no se pueden excluir. No debe utilizarse IMUKIN® durante el embarazo a menos que su médico lo considere esencial. No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con IMUKIN®. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

IMUKIN® puede causar fatiga, ataques (convulsiones), confusión, desorientación o sensaciones distorsionadas o imaginarias (alucinaciones). Estos efectos adversos pueden disminuir la capacidad de reacción, por lo que puede tener un efecto negativo sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. No conduzca ni use máquinas si nota que su capacidad de reacción está disminuida.

IMUKIN® contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Esto puede ser importante en aquellas personas con tensión arterial alta y otras que desean mantener una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar IMUKIN®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

IMUKIN® debe administrarse mediante una inyección por debajo de la piel (subcutánea). IMUKIN® puede ser administrado por un médico o una enfermera y también por usted o un miembro de su familia para lo cual deben ser previamente instruidos por un médico o una enfermera.

La dosis recomendada de IMUKIN® para el tratamiento de pacientes con EGC u osteopetrosis maligna grave es 50 microgramos/m² en aquellos pacientes cuya superficie corporal es superior a 0,5 m² y 1,5 microgramos/kg para pacientes cuya superficie corporal es igual o inferior a 0,5 m².

Su médico decidirá cuánto IMUKIN® usted necesita utilizar para el tratamiento de la EGC o la osteopetrosis maligna grave.

Debe inyectar (o debería haber inyectado) bajo su piel la cantidad exacta de IMUKIN® que su médico le ha indicado que necesita. Debe administrar las inyecciones 3 veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes), preferiblemente por la noche. Los puntos de inyección recomendados son la parte superior del brazo o la parte superior del muslo.

- Antes de administrar la inyección, compruebe siempre la cantidad de solución de IMUKIN®
- No utilice IMUKIN® si puede ver partículas pequeñas o decoloración de la solución.
- No mezcle IMUKIN® con otros medicamentos.
- **No agite los viales de IMUKIN® bruscamente.**

Si usa más IMUKIN® del que debe

Consulte inmediatamente con su médico si ha administrado más IMUKIN® del que su médico le ha indicado o concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el prospecto al profesional sanitario.

Los síntomas tras la administración de demasiado IMUKIN® pueden incluir los siguientes:

- efectos adversos del sistema nervioso central tal y como dificultad para pensar, dificultad para caminar y mareo
- si tiene una enfermedad del corazón, ésta puede empeorar durante un corto periodo de tiempo
- pueden presentarse trastornos de la sangre durante el tratamiento con IMUKIN®. Entre ellos se incluye:
 - cambios temporales en la cantidad de algunas células de la sangre
 - de los niveles de ciertas sustancias (enzimas del hígado y triglicéridos) en la sangre. Su médico puede detectar estas alteraciones mediante un test sanguíneo.

Estos síntomas desaparecen con la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento con IMUKIN®.

Si olvidó usar IMUKIN®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Administre sus inyecciones según la pauta que su médico le ha recomendado. Todavía puede administrarla durante el mismo día o al día siguiente. Consulte a su médico si cree que ha estado demasiado tiempo sin administrar una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con IMUKIN®

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si interrumpe el tratamiento con IMUKIN®.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. El riesgo de aparición de efectos adversos depende de la dosis y de la pauta de administración que le ha sido indicada.

Los efectos adversos más frecuentes son síntomas pseudogripales tal y como fiebre, dolor de cabeza, escalofríos y fatiga.

Estos pueden disminuir su gravedad con el tiempo al continuar el tratamiento. Algunos de estos síntomas pueden minimizarse administrando IMUKIN® justo antes de acostarse. Puede utilizarse un medicamento como por ejemplo paracetamol para disminuir algunos de estos efectos.

Algunos pacientes que utilizan IMUKIN® pueden presentar problemas en la piel a corto plazo, **como por ejemplo** una erupción temporal en la piel, erupciones con manchas, aparición repentina de ampollas en la piel y enrojecimiento de la piel en el punto de inyección.

Sin embargo, raramente han sido lo bastante graves como para interrumpir el tratamiento con IMUKIN®. Los efectos adversos listados a continuación se agrupan según la probabilidad de que aparezcan.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- fiebre
- dolor de cabeza
- escalofríos
- dolor en el punto de inyección
- vómitos
- náuseas (sensación de enfermedad)
- diarrea
- fatiga
- valores elevados de enzimas hepáticas
- erupción cutánea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- dolor muscular
- dolor de las articulaciones
- dolor de espalda
- dolor de estómago
- depresión

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- disminución de las células blancas de la sangre (neutropenia)
- disminución de las plaquetas de la sangre (trombocitopenia) que puede estar asociada a la aparición de cardenales y tendencia al sangrado
- proteínas en la orina

También se han observado efectos adversos en pacientes con otras enfermedades distintas de EGC y de osteopetrosis maligna. Estos efectos adversos no se han observado en ensayos clínicos relacionados con EGC u osteopetrosis.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados en ensayos clínicos con pacientes que presentaban trastornos/enfermedades distintos a EGC u osteopetrosis. Las dosis habituales utilizadas en estos estudios fueron mayores que las recomendadas en el tratamiento de EGC y osteopetrosis. Por este motivo no puede precisarse con exactitud su frecuencia de aparición.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- niveles bajos de sodio en sangre, que pueden producir cansancio y confusión, contracciones musculares, convulsiones o coma (hiponatremia)
- niveles altos de un azúcar llamado glucosa (hiperglucemia)
- ácidos grasos llamados triglicéridos (hipertrigliceridemia) en sangre.

Se han observado los siguientes trastornos del sistema nervioso:

- confusión
- desorientación
- efectos en la capacidad de caminar como por ejemplo la marcha parkinsoniana

- temblores
- convulsiones
- sensaciones distorsionadas o imaginarias (alucinaciones)

También se ha observado la aparición de los siguientes trastornos del corazón:

- latidos del corazón adicionales e irregulares
- alteraciones en el ritmo del corazón, tal y como aumento o disminución del ritmo
- problemas de corazón que pueden provocar dificultad en la respiración o inflamación del tobillo (fallo del corazón)
- ataque de corazón

También se han comunicado los siguientes trastornos del sistema sanguíneo:

- tensión arterial baja
- desmayo
- ictus temporal leve (accidente isquémico transitorio)
- coágulos de sangre o bloqueo de una arteria del pulmón (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar); los síntomas pueden incluir dificultad para respirar

Se han presentado los siguientes trastornos respiratorios:

- respiración rápida
- opresión en el pecho (broncoespasmo o enfermedad pulmonar intersticial)

- sangrado en el sistema digestivo
- inflamación del páncreas, que puede producir la muerte
- lesiones en el hígado que afectan su función (fallo hepático)
- lesiones en el riñón que afectan su función pero que pueden ser tratadas de forma efectiva (fallo renal reversible)
- dolor en el pecho
- empeoramiento de una enfermedad de la piel llamada dermatomiositis (se presenta como una erupción en la piel acompañada de debilidad muscular)
- desarrollo de una enfermedad a largo plazo llamada lupus eritematoso sistémico (el sistema inmune del propio paciente ataca varias partes del cuerpo)
- reacción autoinmune (respuesta autoanticuerpo)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través la **Página Web de la ANMAT**:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234”.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IMUKIN®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después del "VTO" (vencimiento). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Los viales de IMUKIN® solución inyectable deben utilizarse una única vez. IMUKIN® no contiene conservantes.

Una vez abierto, debe utilizar el contenido de un vial inmediatamente. Deseche la solución sobrante.

No utilice este medicamento si observa antes de su utilización la presencia de partículas o decoloración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su médico y/o farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IMUKIN®

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

El tapón del vial de vidrio contiene goma natural (un derivado del látex).

Aspecto del producto y contenido del envase

IMUKIN® es una solución inyectable clara e incolora. Envase con 1 frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.066

Bajo licencia de:

Clinigen Healthcare Ltd.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG.

Birkendorfen Strasse 65, 88397 Biberach

Alemania

ORIGINAL

Almac Pharma
Services Limited
Seago Industrial
Estate, Portadown
BT63 5UA Craigavon
Reino Unido

Importado y distribuido por:

Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As.,
Argentina.

Directora Técnica: Esther Viviana Torem – Farmacéutica

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de revisión: agosto 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000565-21-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 11:33:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 11:33:40 -03:00