

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLEUKIN 18 x 10⁶ IU/ml i.v. liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Aldeslökün 18 x 10⁶ IU/ml (1.1 mg/ml)

Aldeslökün, insan İnterlökün-2 (IL-2) geninin genetik olarak değiştirilmiş modifikasyonunu içeren bir Escherichia coli suşu kullanılarak, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum dodesil sülfat 0.130-0.230 mg

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 0.173 mg

Disodyum hidrojen fosfat 0.893 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk ya da infüzyonluk çözelti için toz içeren steril flakon

Flakonlar, beyaz renkte ve liyofilize toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PROLEUKIN, metastatik renal hücre karsinomu tedavisinde endikedir. Tedavi yanıtı oranında ve ortalama sağkalımda azalmaya neden olan risk faktörleri şunlardır:

- ECOG'nin (Eastern Cooperative Oncology Group)* performans durumunun 1 veya daha yüksek olması
- Metastatik hastalığın birden fazla organda görülmesi
- Primer tümörün ilk tanısı ile hastanın PROLEUKIN tedavisi için değerlendirildiği zaman arasındaki sürenin 24 aydan daha az olması.

* ECOG (0=normal aktivite, 1=semptom var ancak ayakta, 2=zamanının %50' sinden azını yatakta geçiriyor, 3=zamanının %50' sinden fazlasını yatakta geçiriyor.)

Tedavi yanıtı oranı ve ortalama sağkalım, varolan risk faktörlerinin sayısına bağlı olarak azalır. Her üç risk faktörüne sahip olan hastalara PROLEUKIN tedavisi uygulanmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Metastatik renal hücre karsinomu olan erişkin hastaların tedavisinde aşağıdaki doz şeması tavsiye edilir.

Sürekli intravenöz infüzyon:

5 gün süreyle sürekli infüzyon şeklinde 24 saatte m² başına 18 x 10⁶ I.U. (1 mg), bundan sonraki 2-6 gün ilaçsız geçirilir, daha sonra 5 gün daha sürekli infüzyon şeklinde i.v. PROLEUKIN verilir ve ilaçsız 3 hafta geçirilir. Bu, bir indüksiyon siklusunu oluşturur. Birinci siklusun 3 haftalık bekleme döneminden sonra ikinci bir indüksiyon siklusu verilmelidir.

İdame: Yanıt veren hastalarda veya hastalığı stabilize olan hastalarda, 4 haftalık aralıklarla dört adede kadar idame siklusu (5 gün süreyle sürekli infüzyon şeklinde 24 saatte m² başına 18 x 10⁶ I.U.) uygulanabilir.

Subkütan enjeksiyon:

5 gün boyunca her gün, subkütan (s.c.) enjeksiyon şeklinde 18 x 10⁶ IU'yu, 2 günlük dinlenme süresi takip eder. Takip eden 3 hafta boyunca, her haftanın 1. ve 2. günlerinde s.c. uygulanan 18 x 10⁶ IU'yu, 3-5. günlerde 9 x 10⁶ IU takip eder. 6 ve 7. günlerde tedavi uygulanmaz. 1 haftalık dinlenmeden sonra, 4 haftalık döngü tekrar edilmelidir.

İdame: İdame döngüleri, yukarıda tarif edildiği şekilde, yanıt veren veya hastalığı stabil hale gelen hastalara uygulanabilir.

Eğer hasta tavsiye edilen doz şemasını tolere edemiyorsa, toksisite azalana kadar doz azaltılmalı veya uygulama kesilmelidir. Doz azaltılmasının tedavi yanıtı oranını ve ortalama sağkalımı ne kadar etkilediği bilinmemektedir.

Uygulama şekli:

PROLEUKIN, sürekli infüzyon veya subkütan enjeksiyon ile intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde; tedaviye başlamadan önce, 4.3. Kontrendikasyonları ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümlerini tekrar dikkatle okuyunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda PROLEUKIN'in farmakokinetik, güvenilirlik ve tolerabilitesinin değerlendirildiği resmi klinik çalışmalar yürütülmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Daha önceden renal disfonksiyonu olan hastalar yakından izlenmelidirler.

Eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin renal metabolizma ya da atılımı PROLEUKIN uygulaması ile değişebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Önceden karaciğer yetmezliği olan hastalarda PROLEUKIN'in farmakokinetik, güvenilirlik ve tolerabilitesinin değerlendirildiği resmi klinik çalışmalar yürütülmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

PROLEUKIN verilmesi, karaciğer transaminazlarında, serum bilirubininde, serum üre ve serum kreatininde reversibl yükselmeye neden olur. Daha önceden renal veya hepatik disfonksiyonu olan hastalar yakından izlenmelidirler.

Eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin hepatik metabolizma ya da atılımı PROLEUKIN uygulaması ile değişebilir.

Pediyatrik popülasyon:

PROLEUKIN'in çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

PROLEUKIN'in etkililik ve güvenliliğini yaşlılar ve daha genç hastalarda karşılaştıran resmi klinik çalışmalar yürütülmemiştir.

Bununla birlikte, artan yaş ile birlikte renal ve hepatik fonksiyonlarda azalma olduğundan ve yaşlı hastalar yan etkilere daha duyarlı olabileceğinden, yaşlı hastalarda PROLEUKIN uygulamasında dikkatli olunması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PROLEUKIN tedavisi aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- ECOG performans durumu ≥ 2 olan hastalar
- Yanıt oranı ve medyan sağkalım azalması ile ilişkili üç risk faktörüne sahip hastalar. Bu risk faktörleri ECOG* performans durumunun ≥ 1 olması; birden fazla organda metastatik hastalık; primer tümörün ilk tanısı ile hastanın aldeslökin tedavisi için değerlendirilme zamanı arasında 24 aydan az olması.
- Ciddi kardiyak hastalıkla ilgili kanıtlar veya anlamlı bir öyküsü bulunan hastalar. Şüpheli vakalarda bir stres testi yapılmalıdır.
- Antibiyotik tedavisi gerektiren ciddi aktif enfeksiyonlu hastalar
- Dinlenme sırasında $PaO_2 < 60$ mm Hg olan hastalar
- Daha önceden ciddi majör organ disfonksiyonu olan hastalar
- Beyin metastazları başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olan (negatif BBT, nörolojik açıdan stabil) hastalar hariç, MSS metastazı veya konvülsiyonları olan hastalar
- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bulunan hastalar.

Yukarıdaki bilgilere ilaveten, aşağıdaki hastalara da uygulanmaması tavsiye edilir:

- Lökositi $< 4000/mm^3$, trombosit 100.000/ mm^3 ve HCT $< \%30$ olan hastalar
- Serum bilirubini ve kreatinini normalin dışında olan hastalar
- Organ allografları olan hastalar
- Kortikosteroid gerektirebilecek hastalar
- Daha önceden oto-immün hastalığı olan hastalar.

ECOG: 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümünde 'hastaların taranması'na bakınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

"4.3. Kontrendikasyonları" bölümüne de bakınız.

Sağkalım tahmini:

Klinik araştırmalar, metastatik renal hücre karsinomlu hastaların, PROLEUKIN tedavisinden sonraki sağkalımlarını ve bir ölçüde alınacak yanıtı belirleyen 4 risk grubuna ayrılacaklarını göstermiştir. 4 risk grubu tedavinin başlangıcında varolan risk faktörlerinin sayısına göre tanımlanmaktadır: çok düşük risk grubunda risk faktörü yoktur, düşük risk faktörü grubunda bir risk faktörü, orta risk grubunda 2 risk faktörünün herhangi bir kombinasyonu ve yüksek risk grubunda 3 risk faktörünün hepsi de aynı zamanda mevcuttur. Tedavi yanıtı oranı ve ortalama sağkalım, varolan risk faktörlerinin sayısı ile azalır. Üç risk faktörünün üçü de bulunan hastalara PROLEUKIN tedavisi uygulanmamalıdır. Risk faktörleri şunlardır:

- ECOG bazal performans durumu 1 veya daha yüksek.
- Primer tümörün tanısı ile PROLEUKIN tedavisi için değerlendirildiği tarih arasında 24 aydan daha az bir zaman periyodu.
- Metastatik bölgesi birden fazla organ

Kapiller sızıntı sendromu:

PROLEUKIN uygulaması, vasküler güç kaybı ve plazma proteinleri ile plazma sıvısının ekstrasvasküler alana ekstrasvazasyonu ile karakterize kapiller sızıntı sendromu (KSS) ile ilişkilendirilmiştir. CLS hipotansiyon, taşikardi ve azalmış organ perfüzyonu ile sonuçlanmaktadır. Şiddetli CLS vakalarının ölüme sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu sendromun görülme sıklığı ve etkisinin şiddeti, deri altına uygulandığında damar içine devamlı infüzyon yoluyla verilmesinden daha düşüktür.

CLS genellikle PROLEUKIN tedavisinin başlangıcından sonraki saatler içinde görülmeye başlanmaktadır ve uygulamadan 2-12 saat sonrasında klinik semptomlar: hipotansiyon, taşikardi, dispne, pulmoner ödem bildirilmiştir. Özellikle i.v. PROLEUKIN tedavisi gören hastalarda dolaşım ve solunum fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

Bazı hastalarda hipotansiyon tedavisiz düzelir. Diğerlerinde ise dikkatli biçimde intravenöz sıvıların kullanımı ile tedavi gerekir. Daha dirençli olgularda kan basıncı ve organ perfüzyonu için düşük doz katekolamin kullanılması gerekir. Uzun süreli ve yüksek doz katekolamin kullanımı kardiyak ritim bozuklukları ile ilişkili olabilir.

Eğer i.v. sıvılar verilirse, kapiller sızmaya sekonder olarak oluşan pulmoner ödem, assit, plöral veya perikardiyal efüzyon riskine karşı intravasküler hacmin genişlemesinin olası yararlarını değerlendirmekte dikkatli olunmalıdır. Eğer bu önlemler başarılı olmazsa PROLEUKIN tedavisi kesilmelidir.

Seröz yüzeylerden efüzyon oluşumu:

PROLEUKIN, seröz yüzeylerden efüzyon oluşumunu alevlendirebilir. Bunların PROLEUKIN tedavisine başlamadan önce tedavi edilmesine dikkat edilmelidir; özellikle,

eğer efüzyonlar, ilerlemenin majör organların fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceği anatomik bölgelerde yerleşmişlerse (örneğin, perikardiyal efüzyonlar).

Otoimmün hastalıklar:

PROLEUKIN önceden mevcut otoimmün hastalıkları alevlendirerek, hayati komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olabilir. İnterleukin-2 ile ilişkili otoimmün tabloların geliştiği hastaların tümünde eski bir otoimmün hastalık hikayesi bulunmadığından, tiroid anomalileri ve diğer potansiyel otoimmün tablolar için dikkatli olunması ve hastaların bu açıdan izlenmesi önerilmektedir. Sessiz dönemde Crohn hastalığı bulunan bazı vakalarda PROLEUKIN tedavisini takiben hastalık alevlenmiş ve cerrahi girişim gerekmiştir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkiler:

Ağır letarji veya somnolans gelişen hastalarda PROLEUKIN kesilmelidir; ilaca devam edilmesi komaya yol açabilir.

PROLEUKIN klinik olarak saptanmamış ya da tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi metastazları olan hastalarda hastalık semptomlarını alevlendirebilir. PROLEUKIN tedavisi öncesinde tüm hastalarda MSS metastazları açısından yeterli değerlendirme ve tedavi yapılmalıdır.

PROLEUKIN alırken hastalarda iritabilite, konfüzyon veya depresyon dahil olmak üzere ruhsal değişiklikler görülebilir. İlaç uygulaması kesildiğinde genel olarak geri dönüşümlü olmalarına karşın, bu ruhsal durum değişiklikleri birkaç gün devam edebilir. PROLEUKIN hastanın psikomotor ilaçlara yanıtını değiştirebilir. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

PROLEUKIN uygulaması geri dönüşümlü hepatik transaminaz, serum bilirubin, serum üre ve serum kreatinin artışına yol açabilir. Eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin renal ve hepatik metabolizma ya da atılımı PROLEUKIN uygulaması ile değişebilir. Nefrotoksik ya da hepatotoksik potansiyeli bilinen diğer tıbbi ürünlerle dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Önceden renal ya da hepatik yetmezliği olan tüm hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Laboratuvar ve klinik izlem).

Enfeksiyonlar:

Önceden mevcut bakteriyel enfeksiyonlar, Proleukin tedavisine başlanmadan önce tedavi edilmelidir. Proleukin uygulaması ile ilişkili toksisiteler, eşzamanlı bakteriyel enfeksiyon ile şiddetlenebilir.

PROLEUKIN uygulaması, septisemi, bakteriyel endokardit, septik tromboflebit, peritonit ve pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonların insidansı ve/veya şiddetinde artışa neden olabilir.

Bu durum başlıca intravenöz uygulamadan sonra bildirilmiştir. Sürekli intravenöz PROLEUKIN infüzyonu sırasında, lokal kateter bölgesi enfeksiyonu insidansı ve/veya şiddetinde artma bildirilmiştir. Merkezi kateterler takılı olan hastalar profilaktik olarak antibiyotiklerle tedavi edilmelidirler. Escherichia coli'ye bağlı birkaç idrar yolları enfeksiyonu vakası hariç, neden olan organizmalar Staphylococcus aureus veya Staphylococcus epidermidis'tir.

Subkütan tedavi gören hastalarda, bazen nekrozun eşlik ettiği enjeksiyon bölgesi enfeksiyonları yaygındır. Etkiler, vücut üzerinde enjeksiyon bölgesi değiştirilerek azaltılabilir.

PROLEUKIN tedavisine başlamadan önce daha önceden varolan bakteriyel enfeksiyonlar tedavi edilmelidir.

Glukoz metabolizması bozuklukları:

PROLEUKIN ile tedavi esnasında glukoz metabolizmasında bozukluklar meydana gelebilmektedir. Kan glukozu izlenmelidir; önceden diyabet hastalığı olan hastalara özel olarak dikkat edilmelidir (bkz. Laboratuvar ve klinik izlem).

İlaç uygulanması:

PROLEUKIN tedavisi, tavsiye edilen dozda tedavi edilen hastaların çoğunda ateş ve gastrointestinal yan etkilere neden olur. Ateşi azaltmak için PROLEUKIN verildiği anda, birlikte parasetamol verilmeye de başlanabilir. Ateşe bağlı titremeyi kontrol etmek için petidin eklenebilir. Diğer gastrointestinal yan etkileri tedavi etmek için gerektiğinde antiemetikler ve antidiyaretikler kullanılabilir. Kaşıntılı döküntüsü olan bazı hastalara ilaçla birlikte antihistaminik verilmesinden faydalanılır.

Laboratuvar ve klinik izlem:

Metastatik renal hücreli karsinomlu hastaları izlemek için normal olarak gereken testlere ek olarak, PROLEUKIN tedavisi altındaki tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve sonra da periyodik olarak aşağıdaki testlerin yapılması tavsiye edilir:

- Standart hematolojik testler - lökosit (lökosit formülü ve trombosit sayımı dahil). PROLEUKIN uygulaması anemi ve trombositopeniye neden olabilir.
- Kan biyokimyası – Sıvı ve elektrolit dengesi, kan glukozu, renal ve hepatik fonksiyon testleri. Önceden renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle izlenmelidir.
- Tedavi öncesi değerlendirme göğüs radyografisi, elektrokardiyogram (gerektiğinde EKG ve stres testi) ve arteriyel kan gazlarını içerir. Kardiyak iskemiye ilişkin anormallik ya da kanıtlar önemli düzeyde koroner arter hastalığının dışlanması için ileri tetkik ile izlenmelidir.

Yüksek doz intravenöz PROLEUKIN kullanan hastalarda duvar hareketinin sağlam olduğunun belgelenmesi için Talyum stres testi yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce pulmoner fonksiyonun yeterliliği (FEV1 >2 litre ya da boy ve vücut ağırlığı için öngörülen değerlerin %75'i) belgelenmelidir.

İntravenöz PROLEUKIN kullanan hastalarda dolaşım fonksiyonu, düzenli kan basıncı ve nabız ölçümü, mental durum ve idrar çıkışı dahil olmak üzere diğer organ fonksiyonları ile izlenmelidir. Kan basıncında düşüş olan hastalarda daha sık değerlendirme yapılmalıdır. Hipovolemi, santral venöz basınç izlemi ile değerlendirilmelidir.

Ral, solunum hızında artış ya da dispne gelişen hastalarda tedavi sırasında nabız oksimetresi ve arteriyel gaz ölçümü ile pulmoner fonksiyon izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim görüldüğünde beraber kullanım önerilmez:

Eşzamanlı olarak Proleukin (intravenöz) ve interferon-alfa alan hastalarda şiddetli rabdomiyoliz ve miyokart enfarktüsü, miyokardit dahil miyokart hasarı ve ventriküler hipokinezinin, artmış olduğu görülmektedir. Ayrıca, interferon-alfa ve Proleukin'in bir arada kullanımını takiben, kresentik immünoglobulin A (IgA) glomerülonefrit, okülobulber myastenia gravis, enflamatuvar artrit, tiroidit, büllöz pemfigoid ve Stevens Johnson sendromu dahil bir dizi otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların şiddetlendiği ya da ilk kez ortaya çıktığı gözlenmiştir. Önceden mevcut bir otoimmün hastalığı olan hastaların Proleukin ile tedavi edilmemesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Proleukin uygulaması sonucunda hepatik transaminazlar, serum bilirubin, serum üre ve serum kreatininde tersine çevrilebilir yükselme meydana geldiğinden, eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin renal veya hepatik metabolizması ya da atılımı, Proleukin uygulaması işe değişebilir. Bilinen nefrotoksik ve hepatotoksik potansiyeli olan diğer tıbbi ürünler dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antineoplastikler:

Sisplatin, vinblastin ve dakarbazin ile tedavide kombine olarak kullanıldığında Ölümcül Tümör Lizis Sendromu meydana geldiği bildirilmiştir. Bu nedenle belirtilen etkin maddeler ile aynı anda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Kombinasyon şeklinde ardışık olarak yüksek dozda PROLEUKIN ve antineoplastik ajan, özellikle dekarbazin, sisplatin, tamoksifen ve interferon-alfa alan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar kızarıklık, kaşıntı ve hipotansiyonu kapsamakta ve kemoterapi uygulanmasından sonraki birkaç saat içinde gözlemlenmektedir. Bazı hastalarda bu reaksiyonlar için müdahale edilmesi gerekmiştir.

Glukokortikoidler:

Birlikte verilen glukokortikosteroidler, PROLEUKIN'in aktivitesini azaltabilirler. Ancak yaşamı tehdit eden belirti ya da semptomlar gelişen hastalar, toksisite kabul edilebilir bir düzeye gerileyene kadar deksametazon ile tedavi edilebilirler.

Kontrast madde:

PROLEUKIN uygulamasından sonra kontrast madde kullanılması, PROLEUKIN uygulamasını takiben görülen toksisite tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Çoğu vakada bu durumun, son PROLEUKIN dozunun uygulanmasını takiben iki hafta içinde gözlemlendiği bildirilmiştir, fakat bazı vakalarda aylar sonra da görülebilmektedir. Bu nedenle, PROLEUKIN ile tedaviden sonra 2 hafta içinde kontrast madde kullanılmaması önerilmektedir.

Etkileşim görüldüğünde durum değerlendirilmelidir:

Hepatotoksik, nefrotoksik, miyelotoksik ve kardiyotoksik etkili ilaçlar:

Hepatotoksik, nefrotoksik, miyelotoksik veya kardiyotoksik etkileri olan ilaçlar birlikte uygulandığında, PROLEUKIN'in bu sistemlerdeki toksisitesini artırabilir.

Merkezi sinir sistemine etki eden ilaçlar:

PROLEUKIN merkezi sinir sistemi fonksiyonunu etkileyebilir. Bu nedenle merkezi olarak etkili ilaçlar birlikte verildiğinde etkileşim olabilir. PROLEUKIN, hastanın psikojenik tıbbi ürünlere tepkisini değiştirebilir, bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antihipertansif ajanlar:

Beta blokerler gibi antihipertansif ajanlar, PROLEUKIN ile beraber görülen hipotansiyonu kuvvetlendirebilmektedir, bu nedenle kan basıncı yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

PROLEUKIN kullanımı esnasında, her iki cinsiyetteki fertil kişiler etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerdeki kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve – veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Proleukin'in sıçanlarda embriyoletal ve maternal toksik etkileri olduğu görülmüştür. (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri)

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROLEUKIN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hastaya sağlayacağı potansiyel fayda, fetusa getireceği risklerden daha fazla değilse gebelik süresince PROLEUKIN kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Aldeslökünün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Emzirilen bebeklerde istenmeyen etki ortaya çıkma olasılığı bilinmediğinden, PROLEUKIN tedavisi gören anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite, embriyo/fetüs gelişimi ve peri ve postnatal gelişimle ilgili hayvan çalışmaları yeterli değildir. Sıçanlarda PROLEUKIN'in intravenöz uygulaması ile yapılan bir çalışmada, test edilen tüm doz gruplarında (0.5-2 mg/kg/gün) maternal toksisite ve artmış embriyo ölümü görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROLEUKIN merkezi sinir sistemini etkileyebilir. PROLEUKIN tedavisi sırasında halüsinasyon, somnolans senkop ve konvülsiyon ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) ve hastanın araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

Hastalar advers ilaç reaksiyonları düzelene dek araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

PROLEUKIN'e karşı oluşan istenmeyen reaksiyonların sıklığı ve şiddetinin genel olarak doz ve uygulama programına bağlı olduğu gösterilmiştir.

İstenmeyen reaksiyonların çoğu kendi kendini sınırlar ve her zaman olmamakla beraber genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 1 ile 2 gün içinde gerilerler. Tek ilaç olarak PROLEUKIN kullanan 255 metastatik renal hücreli kanser hastasında tedavi ile ilişkili ölüm oranı % 4 (11/255) olmuştur. Subkutan tedavi uygulanan hastalarda tedavi ile ilişkili advers reaksiyon kaynaklı ölüm oranı < % 1 bulunmuştur. Tek ilaç olarak PROLEUKIN kullanan 270 metastatik melanoma hastasında tedavi ile ilişkili ölüm oranı % 2 (6/270) olmuştur.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

PROLEUKIN ile yürütülen klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyim kapsamında aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu, sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın: Lökopeni, yaygın intravasküler koagülasyon dahil koagulopati, eozinofili

Yaygın olmayan: Nötropeni

Seyrek: Nötropenik ateş, agranulositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: anaflaksi

Endokrin hastalıkları

Çok yaygın: Hipotiroidizm

Yaygın: Hipertiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi

Yaygın: Asidoz, hiperglisemi, hiperkalsemi hipokalsemi, hiperkalemi, dehidratasyon

Yaygın olmayan: Hipoglisemi

Seyrek: Diabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Anksiyete, konfüzyon, depresyon, insomnia

Yaygın: İrritabilite, ajitasyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, somnolans

Yaygın: Nöropati, senkop, konuşma bozuklukları, tat kaybı, letarji

Yaygın olmayan: Koma, konvulsiyonlar, paraliz, miyasteni

Bilinmiyor: İntrakraniyal/serebral hemoraji, serebrovasküler kaza, lökoensefalopati (tablonun altındaki ek bilgiye bakınız).

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit

Seyrek: Optik nevrit de içeren optik sinir bozuklukları

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Taşikardi, aritmi, göğüs ağrısı.

Yaygın: Siyanoz, geçici EKG değişiklikleri, miyokard iskemisi, palpasyonlar, kalp yetmezliğini de içeren kardiyovasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Miyokardit, kardiyomiopati, kardiyak arrest, perikardiyal efüzyon

Seyrek: Ventriküler hipokinezi

Bilinmiyor: Kardiyak tamponad.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Flebit, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Tromboz, tromboflebit, hemoraji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne, öksürük

Yaygın: Pulmoner ödem, plevral efüzyonlar, hipoksi, hemoptizi, epitaksi, nasal konjesyon, rinit

Seyrek: Pulmoner emboli, erişkin respiratuvar distres sendromu.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma ile birlikte veya tek başına bulantı, diyare, stomatit

Yaygın: Disfaji, dispepsi, kabızlık, gastrointestinal kanama (rektal hemoraji dahil), hematemez, asit, keilitis, gastrit

Yaygın olmayan: Pankreatit, intestinal tıkanma, nekroz/gangren dahil gastrointestinal perforasyon

Seyrek: Sessiz Crohn hastalığının aktivasyonu

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer transaminazları ve alkalen fosfatazda yükselme, laktik dehidrojenazda artış, hiperbilirubinemi, hepatomegali, hepatosplenomagali

Seyrek: Ölümle sonuçlanan karaciğer yetmezliği, kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Eritem ve döküntü, deri ekfoliasyonu, kaşıntı, terleme

Yaygın: Ürtiker, alopesi

Yaygın olmayan: Vitiligo, Quincke ödemi

Seyrek: Vezikülobüllöz döküntü, Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji

Yaygın olmayan: Miyopati, miyozit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: Oligüri, serum üre ve serum kreatinin değerinde yükselme

Yaygın: Hematüri, böbrek yetmezliği, anüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde enflamasyon, titreme ile veya titreme olmadan ateş, keyifsizlik, halsizlik ve yorgunluk, ağrı, ödem, kilo artışı, kilo kaybı

Yaygın: Mukozit, enjeksiyon bölgesinde nodül, hipotermi.

Seyrek: Enjeksiyon bölgesi nekrozu

Spontan bildirilen ve literatürde saptanan advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları (bkz. tablonun altındaki ek bilgiler)

Yaygın intravasküler koagülasyon, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Intrakraniyal/ serebral hemoraji, lökoensefalopati

Kardiyak hastalıklar

Kalp tamponadı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Erişkin solunum stresi sendromu, pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıklar

Sessiz Crohn hastalığının aktivasyonu

Hepato-bilier hastalıklar

Kolesistit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Quincke ödemi, vitiligo, vesikülobülloz döküntü, Steven-Johnson sendromu

Seçilmiş advers etkilerin açıklaması:

Kapiler sızıntı sendromu

Kardiyak aritmiler (supraventriküler ve ventriküler), angina pektoris, miyokard infarktüsü, intübasyon gerektiren solunum yetmezliği, gastrointestinal kanama veya infarktüs, böbrek yetmezliği, ödem ve mental durum bozuklukları, kapiler sızıntı sendromu ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kapiler sızıntı sendromunun sıklığı ve şiddeti, sürekli intravenöz infüzyon ile karşılaştırıldığında subkutan uygulamadan sonra daha düşüktür.

Şiddetli eozinofili belirtileri

Tedavi esnasında çoğu hastada, tedaviyi takip eden 24 – 48 saat içerisinde rebound lenfositoz ile seyreden lenfositopeni ve eozinofili görülür. Bu durum PROLEUKIN'in antitümör etki mekanizmasına bağlı olabilir. Kalp ve akciğer dokularının eozinofilik infiltrasyonu içeren şiddetli eozinofili belirtileri görüldüğü bildirilmiştir.

Serebral vaskülit

Serebral vaskülit hem izole olarak hem de diğer semptomlarla birlikte bildirilmiştir. Kutan ve lökositopastik aşırı duyarlılık vaskuliti bildirilmiştir. Bu vakalardan bazıları kortikosteroidlere yanıt vermektedir.

Eşzamanlı interferon alfa tedavisi ile advers reaksiyonlar

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, eşzamanlı interferon alfa tedavisi ile bağlantılı olarak seyrek sıklıkla bildirilmiştir: kresentik IgA glomerülonefrit, okülobulber myastenia gravis, enflamatuvar artrit, tiroidit, büllöz pemfigoid, rabdomiyoliz ve Stevens Johnson sendromu. Şiddetli rabdomiyoliz ve miyokart enfarktüsü, miyokardit dahil miyokart hasarı ve ventriküler hipokinezinin, eşzamanlı olarak Proleukin (intravenöz) ve interferon-alfa alan hastalarda artmış olduğu görülmektedir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bakteriyel enfeksiyon

Septisemi, bakteriyel endokardit, septik tromboflebit, peritonit, pnömoni ve lokal kateter bölgesi enfeksiyonu dahil bakteriyel enfeksiyonlar ya da bakteriyel enfeksiyonların şiddetlenmesi, başlıca intravenöz uygulamadan sonra bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Lökoensefalopati

Literatürde interlökin-2 ile ilişkili olarak bildirilen ender lökoensefalopati vakalarının çoğu, HIV enfeksiyonu tedavisi gören hastalardadır. İnterlökin-2'nin bu olayı açıklamada oynadığı rol belirsizliğini korumaktadır. Ancak, fırsatçı enfeksiyonlar, interferonların birlikte kullanılması ve çoklu kemoterapi tedavisi, tedavi uygulanan popülasyonu bu olaya yatkın kılacak diğer faktörler arasındadır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PROLEUKIN kullanımı ile ortaya çıkan yan etkiler doza bağlıdır. Bu nedenle tavsiye edilen doz aşıldığında hastaların bu olayları abartılı bir şekilde yaşamaları beklenir.

İstenmeyen reaksiyonlar ilaç kesilince genelde düzelirler. Semptomlardan herhangi biri devam edecek olursa destekleyici tedavi yapılır. Yaşamı tehdit eden toksisiteler PROLEUKIN terapötik etkilerini kaybına da yol açacak olan intravenöz deksametazon uygulaması ile düzeltilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

PROLEUKIN, parenteral kullanım için olup, aldeslökin içerir. Aldeslökin moleküler ağırlığı yaklaşık 15600 dalton olan bir proteindir. Aldeslökin, insan İnterlökin-2 (IL-2) geninin genetik olarak değiştirilmiş modifikasyonunu içeren bir *Escherichia coli* suşu kullanılarak, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Bu değiştirilmiş rekombinant insan IL-2'si aşağıdaki açılardan doğal IL-2'den farklıdır:

- a) *E. coli* 'den türetildiği için molekül glikolize değildir.
- b) Molekülün N- ucunda alanin yoktur.
- c) Molekülde 125. pozisyondaki amino asit yerinde sistein yerine serin vardır.

İki amino asit değişikliği daha homojen bir IL-2 ürünü sağlamaktadır. Aldeslökinin ve bir lenfokin olan insan IL-2'nin biyolojik etkililikleri birbirine benzer: her ikisi de immün cevabını düzenlerler.

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmüностimülanlar, sitokinler ve immünomodülatörler, interlökinler, aldeslökin

ATC kodu: L03AC01

PROLEUKIN, immün cevabının düzenleyicisi olarak görev yapar. Aldeslökinin ve doğal olarak oluşan bir lenfokin olan doğal insan IL-2'sinin biyolojik aktivitesi benzerdir.

Hayvanlarda ve insanlarda *in-vivo* PROLEUKIN uygulaması doza bağılı olarak çoklu immünolojik etkiye yol açmaktadır. Murin tümör modellerinde aldeslökkin uygulamasının, tümör büyümesini ve sıçramasını azalttığı gösterilmiştir. Aldeslökkin ile sağlanan immünoestimulasyonun kesin olarak hangi mekanizma ile antitümör etkililiği sağladığı henüz bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim ve Dağılım:

PROLEUKIN'in farmakokinetik profili kısa bir intravenöz infüzyon ardından plazma konsantrasyonunun yükselmesi ve hızla ekstravasküler alana dağılması ile karakterizedir. Subkutan uygulama ardından tepe serum düzeyine 2 - 6 saatte ulaşılır.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

İnsanlarda kısa intravenöz (bolus) uygulama ardından Aldeslökkin'in serum yarılanma ömrü ikili faz sahiptir. Alfa fazındaki yarı ömür 13 dakika ve beta fazındaki yarı ömür 85 dakikadır. Alfa fazı bolus enjeksiyonu ardından klerensin %87'sinden sorumludur. Gözlenen serum değerleri aldeslökkin dozu ile orantılıdır.

Subkutan kinetiği bir kompartımanlı bir model ile tanımlanabilir. IL-2 Emilim yarı ömrü 45 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 5.3 saattir. İntravenöz uygulamaya göre daha uzun yarı ömür muhtemelen plazma eliminasyon fazında subkutan enjeksiyon yerinden sürekli IL-2 emilmesi sonucudur. Subkutan uygulama ardından mutlak sistemik biyoyararlanım %35'ten fazladır.

Hayvanlarda rekombinant IL-2 (rIL-2) için majör klerens yolu böbreklerdir; enjekte edilen dozun çoğu böbreklerde metabolize olur ve idrarda biyolojik olarak aktif aldeslökkin bulunmaz. İkinci bir eliminasyon yolağı reseptör kaynaklı geri alımdır. Bu aktif işlem kronik doz sonrası ortaya çıkar. Doz siklusları arasında aldeslökkin kullanılmayan bir periyot ardından IL-2 klerensi orijinal değerlerine geri döner.

Kanser hastalarında PROLEUKIN'in ortalama klerensi 155 - 420 ml/dak.'dır. Metastatik renal hücreli karsinom hastalarına intravenöz PROLEUKIN uygulanarak yakında yapılmış bir çalışmanın farmakokinetik parametre sonuçları önceki çalışmalarla karşılaştırılabilir bulunmuştur; ortalama klerens 243.2 - 346.3 ml/dak. ve terminal yarı ömür (t_{1/2}) 100.4 - 123.9 dak. Gözlenen serum değerleri PROLEUKIN dozu ile orantılıdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

İmmünojenite:

8 saat ara ile PROLEUKIN rejimi uygulanan 77 metastatik renal hücreli karsinom (MRCC) hastasının 57'sinde (%74) nötralize edici olmayan anti-Aldeslökkin antikor titrasyonu düşük bulunmuştur. Bu hasta grubunda nötralize edici antikor saptanmamıştır.

fakat çeşitli şema ve dozlarda i.v. PROLEUKIN uygulanan hastalarda 1/106 (<%1) oranında saptanmıştır. Anti-Aldeslökkin antikorlarının klinik anlamlı bilinmemektedir.

Yakında yürütülen bir çalışmada MRCC hastalarında 15 dakikalık i.v. infüzyon ile uygulanan PROLEUKIN'in farmakokinetiğine anti-IL2 antikorlarının etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların % 84.2'si anti-IL2 antikoru geliştirmiştir. Bir siklus tedavisi ardından anti-IL-2 antikoru oluşumu MRCC hastalarında aldeslökkin maruziyetinde azalmaya yol açmamıştır. Özet olarak, 1 ve 2. siklustaki kararlı durum konsantrasyonları (Css) ve eliminasyon yarı ömrü (t1/2) anti-Aldeslökkin antikorları olan hastalarda karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Önceden renal yetmezliği olan hastalarda resmi klinik çalışma yürütülmemiştir. İntravenöz bolus IL-2 uygulaması ardından PROLEUKIN IL-2 farmakokinetiği renal toksisite gelişmiş 15 kanser hastasından oluşan küçük bir hasta popülasyonunda değerlendirilmiştir. Tekrarlayan IL-2 dozu ardından kreatinin klerensi (CLcr) düşmesi IL-2 klerensi azalması ile ilişkili bulunmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

PROLEUKIN klinik çalışmalarına ≥ 65 yaşında çok az sayıda hasta katılmıştır. ≥ 65 yaşındaki hastalarda saptanan yanıt oranı < 65 yaşındaki hastalarla karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Medyan siklus sayısı ve medyan doz daha yaşlı ve daha genç hastalar arasında benzer bulunmuştur.

Bununla birlikte, PROLEUKIN'in etkililik ve güvenliliğini yaşlılar ve daha genç hastalarda karşılaştıran resmi klinik çalışmalar bulunmadığından ve artan yaş ile birlikte renal ve hepatik fonksiyonlarda azalma olduğundan, yaşlı hastalarda PROLEUKIN uygulamasında dikkatli olunması önerilir. Bu nedenle yaşlı hastalar PROLEUKIN yan etkilerine karşı daha duyarlı olabilir ve bu hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir.

Klinik çalışmalar

Tek ilaç olarak kullanımında PROLEUKIN'in etkililiği, bir dizi tek ve çok merkezli, tarihsel kontrollü çalışmada metastatik renal hücreli karsinom ya da metastatik melanoma hastalarında gösterilmiştir. Çalışmaya katılmaya uygun hastaların genellikle Eastern Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu (PS) 0 ya da 1 olup, öykü, laboratuvar testleri, kardiyak stres testi, pulmoner fonksiyon testleri ve kreatinin ≤ 1.5 mg/dl ile saptanan normal organ fonksiyonuna sahip olması gerekmiştir. Çalışmalara beyin metastazı, aktif enfeksiyonu, organ allogrefti ve steroid tedavisi gerektiren hastalığı olan hastalar alınmamıştır. Çalışmalarda çok benzer değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır ve her endikasyon ve uygulama yolu için birkaç çalışmanın verileri havuzlanmıştır. Klinik çalışmalarda özel toksisitelere göre doz azaltılmış ya da tedavi kesilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Tablo 1'de bu havuz analizine ilişkin etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 1 Klinik çalışmalarda tek ilaç olarak kullanılan PROLEUKIN'e yanıt oranları

Endikasyon	Uygulama şekli	(N)	Yanıt tipi	Yanıt veren hasta sayısı (yanıt oranı)	Medyan Yanıt Süresi, Ay (aralık)
MRCC	Sİİ	193	CR	8 (%4)	9.6 + (1.6 - 19.6+)
			PR	20 (%10)	11.4 (4.6-18.6)
			CR+PR	28 (%15)	8.6 (0.9-31.6+)
MRCC	SE	103	CR	4 (%4)	65
			PR	10 (%10)	-
			CR+PR	14 (%14)	11

Kısaltmalar: N, hasta sayısı; MRCC, metastatik renal hücreli karsinoma; Sİİ, sürekli i.v. infüzyon; SE, Subkutan enjeksiyon; CR, tam yanıt; PR, kısmi yanıt.

Sürekli intravenöz infüzyon:

2 klinik çalışmada 193 MRCC hastası tek ilaç olarak sürekli i.v. infüzyon PROLEUKIN ile tedavi edilmiştir. Etkililik için değerlendirilebilir kabul edilen hastaların havuzlanmış sonuçlarında 7 (%4) hastada tam (CR) ve 21 (%11) hastada kısmi yanıt (PR) olmak üzere 28 (%15) hastada nesnel yanıt saptanmıştır (bkz. Tablo1). Yanıtlar hem akciğer hem de karaciğer, kemik, deri, lenf bezi, renal yatak, yumuşak doku dahil olmak üzere akciğer dışındaki bölgelerde gözlenmiştir.

Subkutan enjeksiyon:

103 MRCC hastası tek ilaç olarak subkutan PROLEUKIN enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların havuzlanmış sonuçlarında 4 (%4) hastada tam ve 10 (%10) hastada kısmi yanıt olmak üzere 14 hastada (%14) nesnel yanıt saptanmıştır. Yanıt veren tüm hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 11 ay olmuştur. CR hastalarında medyan PFS 65 aydır. Yanıtlar esas olarak akciğerde gözlenmiştir. Beş yıllık takip zamanında, yanıt veren 14 hastadan 4'ü (%29) yaşıyordu: üçü CR (26+, 55+, 87+ ay) ve biri PR hastasıydı (31+ ay).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlayan doz toksisitesi:

Hayvanlarda intravenöz ya da Subkutan yol ile tekrarlayan Aldeslöklin uygulaması doz ile ilişkili olarak lenfositoz, eozinofili, anemi, ekstramedullar hematopoez, hepatosplenomegali ve lenfoid hiperplazi gibi farmakolojik etkilere yol açmıştır; bu etkiler tümüyle ya da kısmen geri dönüşümlü olmuştur.

Mutajenite ve karsinojenite:

Aldeslöklin mutajenite ve karsinojenite açısından değerlendirilmemiştir. Aldeslöklin ve endojen IL-2 arasındaki yapısal ve işlevsel benzerlik nedeniyle mutajenite ve karsinojenite potansiyelinin düşük olduğu düşünülmektedir.

Üreme toksisitesi:

Aldeslöklin fertilité, erken embriyonik gelişim ve prenatal/postnatal gelişim üzerindeki etkileri açısından değerlendirilmemiştir. Sıçanlarda yürütülen çalışmalar maternal toksisite geliştiğinde embriyoletalite göstermiştir. Sıçanlarda teratojenite gözlenmemiştir.

Lokal tolerans:

Aldeslök'in intravenöz lokal toleransı değerlendirilmemiştir. Sıçan, tavşan ve maymunlarda subkutan dozlar lokal toksisite ve irritasyon yol açmıştır; eritem ve ödem, enjeksiyon yerinde makroskobik bulgular (renk değişikliği, subkutan hemoraji, kalınlaşma ya da ödem) saptanmıştır. Enjeksiyon yerinde saptanan mikroskobik bulgular akut enflamasyon, minimal – orta dereceli hemoraji ve subkutan sellüiti (nekroz ve belirgin karışık enflamatuvar hücre infiltrasyonu) içermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol	50 mg
Sodyum dodesil sülfat	0.130-0.230 mg
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat	0.173 mg
Disodyum hidrojen fosfat	0.893 mg

6.2. Geçimsizlikler

Tavsiye edilenin dışındaki sulandırma ve seyreltme işlemleri biyoaktivitenin yetersiz olmasına ve/veya biyolojik olarak inaktif protein oluşumuna neden olabilir. Enjeksiyon için bakteriyostatik su veya %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonunun kullanılmasından, agregasyon artışı nedeniyle kaçınılmalıdır. PROLEUKIN diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. (Bkz Bölüm 6.6.) PROLEUKIN verilirken set içi filtreler bulunan uygulama setleri veya araçlarının kullanılmaması tavsiye edilir. Biyolojik tاینler, filtreler kullanıldığında aldeslök'inde anlamlı bir kayıp olduğunu göstermişlerdir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz.

Talimatlar uyarınca sulandırıldığı veya sulandırılıp seyreltildiği hallerde buzdolabı ve oda sıcaklığında (2-30°C) saklandığında kimyasal ve fiziksel stabilitesi 48 saate dek gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılmış ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması halinde, kullanım öncesindeki saklama süresi ve koşulları kullanıcı sorumluluğundadır ve bu süre, sulandırma/seyreltme kontrollü ve aseptik koşullarda yapılmadıysa, normal koşullarda 2-8°C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

Not: Ürünümüz antimikrobiyal koruyucu içermez.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz içeren cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı:

PROLEUKIN enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozunun sulandırılması:

PROLEUKIN flakon (22 milyon IU aldeslökin içeren), 1.2 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra, elde edilen çözelti mililitre başına 18 milyon IU aldeslökin içerir. Sulandırılan çözelti, 7.5 değerinde pH'ya sahiptir (aralık 7.2-7.8).

Sterilize edilmiş enjeksiyon şırıngası ve enjeksiyon iğnesi kullanılarak, 1.2 ml enjeksiyonluk su, PROLEUKIN flakonuna enjekte edilir. Çözücü, aşırı köpürmeden kaçınmak için flakonun kenarından akıtılmalıdır. Tozun tamamen çözünmesini sağlamak üzere yavaşça karıştırılır. Çalkalanmamalıdır. Uygun doz, steril enjeksiyon şırıngası ile çekilip subkutan olarak enjekte edilebilir veya sürekli intravenöz infüzyon için seyreltilebilir.

Tüm parenteral tıbbi ürünlerde olduğu gibi, uygulamadan önce sulandırılan çözelti, partiküllü maddeler ve renk değişimi açısından gözle incelenmelidir. Çözelti hafif sarı renkte olabilir.

Ürün, uygulamadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.

Sürekli intravenöz infüzyon için seyreltme talimatları:

Sulandırılan aldeslökinin toplam günlük dozu, infüzyon 1 mg/ml (% 0.1) insan albümini içeren, 50 mg/ml (% 5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile gerektiği gibi 500 ml'ye kadar seyreltilmeli ve 24 saatlik süre içinde infüzyon yapılmalıdır.

İlave sırası: insan albümini, sulandırılan aldeslökinin ilavesinden önce ilave edilip, glukoz ile karıştırılmalıdır. İnsan albümini biyoaktivite kaybına karşı önlem olarak eklenir.

Sadece tek seferlik kullanım içindir. Kullanılmayan çözelti, flakon ve çözeltiyi sulandırmak için kullanılan şırınga, biyolojik olarak zararlı atıkların idaresi için yerel gereksinimlerle uyumlu olarak imha edilmelidir.

İmha:

Şırınga, iğne ve tüm enjeksiyon malzemeleri tek kullanım için amaçlanmıştır ve enjeksiyondan sonra atılmalıdır. Şırınga ve iğneyi güvenli bir şekilde kapalı bir kap içinde imha ediniz

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy İstanbul

Tel: +90 216 560 10 00

Faks: +90 216 482 64 06

8. RUHSAT NUMARASI

124/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ