

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLEUKİN 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)

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

PROLEUKİN, 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 PROLEUKİN 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 PROLEUKİN 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. PROLEUKİN 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:

PROLEUKİN, 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/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

PROLEUKİN'in çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, PROLEUKİN'in yan etkilerine karşı daha duyarlıdırlar ve tedavilerinde dikkat edilmesi gereklidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PROLEUKİN tedavisi aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- ECOG performans durumu ≥ 2 olan hastalar

- ECOG performans durumu 1 veya daha yüksek olan, metastatik hastalığın birden fazla organda görüldüğü ve primer tümörün ilk tanısı ile hastanın PROLEUKİN tedavisi için değerlendirildiği zaman arasındaki sürenin 24 aydan az olması koşullarının aynı anda görüldüğü hastalar
- 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 $pO_2 < 60$ 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 allograftları 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.

Hastaların taranması: Klinik araştırmalar, metastatik renal hücre karsinomlu hastaların, PROLEUKİN 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 PROLEUKİN tedavisi uygulanmamalıdır. Risk faktörleri şunlardır:

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

Özel kullanım uyarıları:

PROLEUKİN uygulaması, vasküler güç kaybı ve plazma proteinleri ile plazma sıvısının ekstrasvasküler alana ekstrasvazasyonu ile karakterize kapiller sızıntı sendromu (CLS) ile ilişkilendirilmiştir. CLS hipotansiyon ve azalmış organ perfüzyonu ile sonuçlanmaktadır. Şiddetli CLS vakalarının ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir. CLS genellikle PROLEUKİN tedavisinin başlangıcından sonraki saatler içinde görülmeye başlanmaktadır. Bu sendromun görülme sıklığı ve etkisinin şiddeti, deri altına uygulandığında damar içine devamlı infüzyon yoluyla verilmesinden daha düşüktür. Bazı hastalarda hipotansiyon tedaviye gerek olmadan normale dönmektedir, diğerlerinde albumin veya hassas vakalarda düşük doz dopamin gibi intravenöz sıvıların dikkatli kullanımı ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Eğer bu önlemler başarılı olmazsa PROLEUKİN tedavisi kesilebilir.

Eğer i.v. sıvılar verilirse, kapiller sızmaya sekonder olarak oluşan pulmoner ödem riskine karşı intravasküler hacmin genişlemesinin olası yararlarını değerlendirmekte dikkatli olunmalıdır.

PROLEUKİN 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 PROLEUKİN tedavisini takiben hastalık alevlenmiş ve cerrahi girişim gerekmiştir.

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

Ral veya solunum hızında artış görülen veya dispneiden şikayet eden hastalarda pulmoner fonksiyon yakından izlenmelidir. Bazı hastalarda, geçici solunum yetersizliğinin tedavisi için entübasyon gerekebilir. Entübasyon, sadece intravenöz PROLEUKİN ile tedavi edilen hastalar için bildirilmiştir.

PROLEUKİN 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. PROLEUKİN hastanın psikomotor ilaçlara yanıtını değiştirebilir. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Birlikte verilen ilaçların renal veya hepatik metabolizmaları ya da atılımları PROLEUKİN verilmesiyle değişikliğe uğrayabilir. Bilinen nefrotoksik veya hepatotoksik potansiyeli olan diğer ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

PROLEUKİN deri altına uygulandığında diyabet hastalarının glukoz metabolizmasında bozukluklar meydana gelebilmektedir.

Önlemler:

PROLEUKİN, sadece kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar üzerinde deneyimli olan uzman bir hekimin gözetimi altında kullanılmalıdır. Hastanın gerekli klinik ve laboratuvar parametrelerini izleyebilmek için hastaların, bir yoğun bakım ünitesinin olanaklarına sahip olan özel bir servise yatırılması tavsiye edilir. Subkütan tedavi, kalifiye sağlık personeli tarafından ayakta tedavi düzeninde uygulanabilir.

Eğer ciddi yan etkiler ortaya çıkarsa “4.2. Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde açıklananlara göre doz ayarlanmalıdır. Yan etkilerin bazen ciddi ve nadiren yaşamı tehdit edecek boyutta olmalarına karşın kontrol edilebilir olmalarının bilinmesi önemlidir ve genellikle, PROLEUKİN tedavisinin kesilmesinden sonraki 1 ile 2 gün içinde düzelirler. Tedaviye tekrar başlama kararı, klinik toksisitenin ciddiyeti ve kapsamına dayanarak verilmelidir.

PROLEUKİN, klinik olarak farkedilmeyen veya tedavi edilmeyen SSS metastazı olan hastalarda, hastalık semptomlarını alevlendirebilir. PROLEUKİN tedavisi uygulamadan önce tüm hastalar SSS metastazları açısından uygun bir şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidirler.

PROLEUKİN, seröz yüzeylerden efüzyon oluşumunu alevlendirebilir. Bunların PROLEUKİN tedavisine başlamadan önce tedavi edilmesine dikkat edilmelidir; özellikle, eğer efüzyonlar, ilerlemenin majör organların fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceği anatomik bölgelerde yerleşmişlerse (örneğin, perikardiyal efüzyonlar).

Hastaların tedavi öncesi değerlendirmelerinde anamnez ve fizik muayeneye ek olarak, bazal EKG (eğer gerekliyse artı stres testi), performans durumu, vital belirtiler, koroner damar hastalığı için objektif bir değerlendirme ve sigara veya solunum sistemi hastalığı hikayesi olan hastalarda pulmoner fonksiyon testleri ile beraber arteriyel kan gazlarına bakılması tavsiye edilir.

PROLEUKİN tedavisine başlamadan önce daha önceden varolan bakteriyel enfeksiyonlar tedavi edilmelidir. PROLEUKİN verilmesine bağlı toksik etkiler birlikte bakteriyel enfeksiyon varsa daha da artabilir.

PROLEUKİN uygulaması, septisemi, bakteriyel endokardit, septik tromboflebit, peritonit, pnömoni ve lokal kateter bölgesi enfeksiyonu gibi bakteriyel enfeksiyonların insidansı ve/veya şiddetinde artışa neden olabilir. Bu durum başlıca intravenöz uygulamadan sonra bildirilmiştir. Escherichia coli' ye bağlı birkaç vaka hariç, neden olan organizmalar Staphylococcus aureus veya Staphylococcus epidermidis'tir. Sürekli intravenöz PROLEUKİN infüzyonu sırasında, artmış bir lokal kateter bölgesi enfeksiyonunu insidansı ve/veya şiddeti bildirilmiştir. Merkezi kateterler takılı olan hastalar profilaktik olarak antibiyotiklerle tedavi edilmelidirler. Subkütan tedavi gören hastalarda, bazen nekrozun eşlik ettiği enjeksiyon bölgesi enfeksiyonları yaygındır. Etkiler, vücut üzerinde enjeksiyon bölgesi değiştirilerek azaltılabilir.

PROLEUKİN verilmesi, tavsiye edilen dozda tedavi edilen hastaların çoğunda ateş ve gastrointestinal yan etkilere neden olur. Ateşi azaltmak için PROLEUKİN 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 antidiyareikler kullanılabilir. Kaşıntılı döküntüsü olan bazı hastalara ilaçla birlikte antihistaminik verilmesinden faydalanılır.

Laboratuvar ve klinik testler:

Metastatik renal hücreli karsinomlu hastaları izlemek için normal olarak gereken testlere ek olarak, PROLEUKİN 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) PROLEUKİN uygulaması anemi ve trombositopeniye neden olabilir. Bunun sonucunda tüm hastalar, tedavi sırasında hematolojik etkiler açısından izlenmelidirler.
- Kan biyokimyası-elektrolitler (renal ve hepatik fonksiyon testleri dahil) Sıvı ve elektrolit dengesi tüm hastalarda izlenmelidir, çünkü PROLEUKİN oligüri ile renal disfonksiyona ve hepatik transaminazlar, serum bilirubin,serum üre ve kreatinin değerlerinde geri dönüşümlü artışlara neden olabilir.
- Toraks grafileri

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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.

PROLEUKİN (intravenöz) ve interferon-alfayı aynı anda alan hastalarda miyokard enfarktüs, miyokardit ve ventriküler hipokineziyi de kapsayan kalp damar hastalıkları ve şiddetli rabdomiyolizde artış görülmektedir.

İnterferon-alfa ve PROLEUKİN'in aynı anda kullanımını takiben orak immünoglobülin A (IgA) glomerülonefrit, okülo-bulber miyastenia gravis, enflamasyonlu artrit, tiroidit, büllöz pemfigus ve Stevens-Johnson sendromu da dahil birtakım bağışıklık sistemi ve enflamasyon hastalıklarının alevlendiği veya bu rahatsızlıkların söz konusu kombinasyon ile birlikte ilk kez ortaya çıktığı görülmüştür. Önceden otoimmün hastalığı olan hastalara PROLEUKİN tedavisi uygulanmaması tavsiye olunur. (bkz. Bölüm 4.3 Kontraendikasyonlar)

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

Hepatotoksik, nefrotoksik, miyelotoksik veya kardiyotoksik etkileri olan ilaçlarla birlikte verildiğinde, PROLEUKİN'in bu sistemler üzerindeki toksisitesi artabilir.

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

Eşzamanlı verilen ilaçların renal veya hepatik metabolizması ya da atılımı, PROLEUKİN verilmesi ile değişebilir. Nefrotoksik ve hepatotoksik potansiyele sahip olduğu bilinen diğer ilaçlar da dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

Kombinasyon şeklinde ardışık olarak yüksek dozda PROLEUKİN 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.

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)

PROLEUKİN, etkin bir doğum kontrolü uygulamayan, her iki cinsiyetteki fertil kişilere verilmemelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve – veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROLEUKİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Aldeslökünün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Aldeslökünün süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PROLEUKİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PROLEUKİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite, embriyo/fetüs gelişimi ve peri ve postnatal gelişimle ilgili hayvan çalışmaları yeterli değildir. Sıçanlarda PROLEUKİN'in intravanöz 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

PROLEUKİN, araba ve makine kullanma yeteneğini etkileyen istenmeyen etkilere yol açar. İstenmeyen etkiler tamamen kaybolana kadar hastalar araba veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

PROLEUKİN'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. Sürekli intravenöz infüzyonu (% 3) ile tedavi gören az sayıda hasta, advers reaksiyonlarla ilişkili olarak tedavi nedeniyle ölmüştür. Subkütan tedavi gören hastaların % 1'inden azı, advers reaksiyonlarla ilişkili olarak tedavi nedeniyle ölmüştür.

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).

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın: Lökopeni, yaygın intravasküler koagülasyonu da içeren koagülasyon bozuklukları

Seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi

Sıklığı Bilinmeyen: Nötropeni, nötropenik ateş, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Anafilaksi

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm, hipertiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi

Yaygın: Hiperglisemi, hipokalsemi, hiperkalemi, dehidratasyon

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi

Seyrek: Diabetes mellitus, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Çok yaygın: Anksiyete, konfüzyon

Yaygın: Mental durum değişikliğini içeren irritabilite, ajitasyon, depresyon, halüsinasyon, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın: Merkezi sistem bozukluğu, aksi belirtilmedikçe (parestezi ve nöropati dahil), senkop, konuşma bozuklukları

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, felç, miyasteni, tat kaybı

Seyrek: Letarji, koma, merkezi sinir sistemi lezyonu

Sıklığı bilinmeyen: Intrakranyal/serebral hemoraji, lökoensefalopati (bkz.aşağıda belirtilen ek bilgiler bölümü)

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit

Seyrek: Optik nöropati

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Taşikardi, anjina pektoris, göğüs ağrısı

Yaygın: Aritmi, siyanoz

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliğini de içeren kardiyovasküler hastalıklar, miyokardit, geçici EKG değişiklikleri, kardiyomiyopati, palpitasyonlar; miyokard iskemisi

Seyrek: Ventriküler hipokinezi

Sıklığı Bilinmeyen: Kardiyak arrest, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Flebit, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Tromboz, hemoraji

Seyrek: Tromboflebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Dispne, öksürük

Yaygın: Pulmoner ödem, plevral efüzyonlar, hipoksi, nasal konjesyon

Yaygın olmayan: Hemoptizi, epitaksi

Seyrek: Pulmoner embolizm, erişkin sıkıntılı solunum sendromu

Gastrointestinal hastalıkları

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

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

Yaygın olmayan: Gastrit, keilitis

Seyrek: Sessiz Crohn hastalığının aktivasyonu, pankreatit, intestinal tıkanma

Sıklığı bilinmeyen: Nekroz/gangren dahil gastrointestinal perforasyon

Hepato-bilier hastalıkları

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

Seyrek: Kolesistit, ölümlü sonuçlanan karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Eritem ve döküntü, deri ekfoliasyonu, kaşıntı

Yaygın: Terleme, alopesi

Yaygın olmayan: Vitiligo, Quincke ödemi

Seyrek: Vezikülobüllöz döküntü, Stevens –Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: Serum üre ve serum kreatinin değerinde yükselme ile birlikte oligüri

Yaygın: Hematüri

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu*; enjeksiyon bölgesi acısı*; enjeksiyon bölgesi enflamasyonu*; titreme ile veya titreme olmadan ateş; halsizlik ve yorgunluk; ağrı; ödemli kilo artışı, kilo kaybı

Yaygın: Ödem; mukozit; enjeksiyon bölgesi nodülü; hipotermi

Seyrek: Enjeksiyon bölgesi nekrozu

Notlar:

*Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, acı ve enflamasyon sıklığı, sürekli intravenöz infüzyon ile uygulamayı takiben daha az görülür.

Kapiler sızıntı sendromu

Kardiyak aritmiler (supraventriküler ve ventriküler), angina pectoris, 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). 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 PROLEUKİN'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 ilişkili istenmeyen etkiler

Eşzamanlı interferon alfa tedavisi ile ilişkili olarak aşağıdaki istenmeyen etkiler nadiren bildirilmiştir: kresentik IgA glomerülonefrit, okülo-bulber miyasteni gravis, enflamatuar artrit, tiroidit, büllöz pemfigoid, rabdomiyoliz ve Stevens-Johnson sendromu. Şiddetli rabdomiyoliz ve miyokard infarktüsü, miyokardit ve ventriküler hipokinezi gibi miyokard hasarlarının eşzamanlı olarak PROLEUKİN (intravenöz) ve interferon-alfa alan hastalarda artığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5).

Bakteriyel enfeksiyon

Septisemi, bakteriyel endokardit, septik tromboflebit, peritonit, pnömoni ve lokal kateter bölgesi enfeksiyonun 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 kılabilen diğer faktörler arasındadır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PROLEUKİN 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

PROLEUKİN, 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 etkinlikleri birbirine benzer: her ikisi de immün cevabını düzenlerler.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmüностimülanlar, sitokinler ve immünomodülatörler, interlökinler, aldeslökin
ATC kodu: L03AC01

PROLEUKİN, immün cevabının düzenleyicisi olarak görev yapar. Aldeslökinin ve doğal olarak oluşan bir lenfokin olan doğal insan IL-2'sinin biyolojik aktivitesi benzerdir. Murin tümör modellerinde aldeslökin uygulamasının, tümör büyümesini ve sıçramasını azalttığı gösterilmiştir. Aldeslökin ile sağlanan immüностimulasyonun kesin olarak hangi mekanizma ile antitümör etkinliği sağladığı henüz bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda aldeslökinin i.v. bolus olarak verildikten sonra serumdaki yarı-ömür eğrisi biekspansiyon olarak açıklanabilir. $T_{1/2} \alpha$ 13 dakika, $T_{1/2} \beta$ 85 dakikadır. α fazı bolus şeklindeki bir enjeksiyonun %87' sinin klerensinden sorumludur. Gözlenen serum düzeyleri aldeslökinin dozu ile orantılıdır.

Deri altı kinetiği, tek odacıklı model ile tanımlanabilir. IL-2 emilim yarı ömrü 45 dakikadır, eliminasyon yarıömrü ise 5.3 saattir. İntravenöz uygulamanın sonucuna kıyasla daha uzun yarı ömür tahmini, plazma eliminasyon fazı esnasında derialtı enjeksiyon

bölgesinden devam eden IL-2 emilimine bağlıdır. Mutlak biyoyararlanım % 35-47 arasında değişir.

Dağılım:

Yaygın dağılım gösterir; intravenöz uygulamadan sonra dozun yalnızca yaklaşık %30'u plazmada saptanır. Dağılım yarı ömrü 13 dakikadır.

Biyotransformasyon:

Uygulanan dozun %80'inden fazlası böbreklerin proksimal sarmal tübüleri tarafından aminoasitlere metabolize edilir.

Eliminasyon:

Hayvanlarda böbrek rekombinant IL-2 (rIL-2)'nin esas atılım yoludur ve enjekte edilen dozun çoğu idrarda biyolojik olarak aktif aldesleukin görülmeden böbrekte metabolize olmaktadır. İkincil eliminasyon yolu ise reseptörle sağlanan alımdır. Bu aktif süreç kronik dozlardan sonra indüklenmektedir. Doz tekrarları arasında aldesleukinsiz bir süreçten sonra, IL-2'nin klerensi orjinal değerine geri dönmektedir.

İnsanlarda kısa intravenöz infüzyon (15 dakika) ve 24 saat devamlı infüzyondan sonra gözlemlenen klerens oranları renal glomerular filtrasyonu belirler ve 140-300 ml/dakika değerleri arasında değişir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fertilite, embriyo/fetüs gelişimi ve peri ve postnatal gelişimle ilgili hayvan çalışmaları yeterli değildir. Sıçanlarda PROLEUKİN'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.

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. PROLEUKİN diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. (Bkz Bölüm 6.6.) PROLEUKİN verilirken set içi filtreler bulunan uygulama setleri veya

araçlarının kullanılmaması tavsiye edilir. Biyolojik tayinler, filtreler kullanıldığında aldeslökünde 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.

Sulandırıldıktan sonra 24 saat, infüzyon çözeltisi içinde verildikten sonra ise 48 saat içinde kullanılmalıdır (infüzyon süresi dahil).

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:

PROLEUKİN enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozunun sulandırılması:

PROLEUKİN flakon (22 milyon IU aldeslökün içeren), 1.2 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra, elde edilen çözelti mililitre başına 18 milyon IU aldeslökün 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, PROLEUKİN 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 aldeslökünün 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 aldelöskinin 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