

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROLEUKIN® S  $18 \times 10^6$  IE  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach vorschriftsmäßiger Auflösung mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml Lösung  $18 \times 10^6$  IE (1,1 mg) Aldesleukin.

Jede Durchstechflasche Proleukin S Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung enthält  $22 \times 10^6$  IE Aldesleukin. Aldesleukin wird mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines *Escherichia coli*-Stammes, der eine genetisch gesteuerte Modifikation des menschlichen Interleukin-2-(IL-2)-Gens enthält, hergestellt.

Proleukin S enthält weniger als 23 mg Natrium pro 1 ml und kann als nahezu „natriumfrei“ angesehen werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.  
Das Pulver ist steril, weiß und lyophilisiert.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:

- Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr\*
- Metastatischer Befall in mehr als einem Organ
- Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie.

\*) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance-Status: 0 = normale Aktivität, 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich (im Sitzen), 2 = bettlägerig weniger als 50 % der Wachphasen, 3 = bettlägerig mehr als 50 % der Wachphasen, eingeschränkte Selbstversorgung, 4 = komplett auf Hilfe angewiesen, keine Selbstversorgung.

Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Proleukin S wird intravenös als kontinuierliche Infusion verabreicht oder subkutan (s.c.) injiziert.

Das folgende Dosierungsschema wird zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom empfohlen.

#### Kontinuierliche intravenöse Infusion

Pro Tag werden  $18 \times 10^6$  IE pro  $m^2$  Körperoberfläche als kontinuierliche Infusion über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben. Es folgen 2 bis 6 Tage ohne Proleukin-S-Behandlung, danach weitere 5 Tage mit intravenösem Proleukin S als Dauerinfusion und dann eine Therapiepause von 3 Wochen. Dieser Behandlungsablauf entspricht einem kompletten Induktionszyklus. Nach der dreiwöchigen Therapiepause sollte dieser Induktionszyklus wiederholt werden.

#### Erhaltung:

Bis zu vier Erhaltungszyklen ( $18 \times 10^6$  IE pro  $m^2$  als Dauerinfusion über fünf Tage) können in vierwöchigen Intervallen solchen Patienten verabreicht werden, die eine Remission oder einen Stillstand der Erkrankung erreichen.

#### Subkutane Injektion (s.c.)

Pro Tag werden  $18 \times 10^6$  IE subkutane Injektion (s.c.) über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben. Dem folgt eine 2-tägige Therapiepause. Für die darauf folgenden 3 Wochen werden dann  $18 \times 10^6$  IE s.c. an den Tagen 1 und 2 jeder Woche, gefolgt von  $9 \times 10^6$  IE an den Tagen 3 bis 5 jeder Woche, verabreicht. Die Tage 6 und 7 sind behandlungsfrei. Nach 1-wöchiger Therapiepause sollte dieser 4-wöchige Zyklus wiederholt werden.

#### Erhaltung:

Derselbe Zyklus, wie oben beschrieben, sollte bei Patienten angewendet werden, die auf die Behandlung ansprechen, oder bei Patienten, bei denen die Erkrankung einen Stillstand erreicht hat.

Wenn ein Patient das empfohlene Dosierungsschema nicht verträgt, sollte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden, bis die Toxizität auf ein akzeptables Maß zurückgegangen ist. Es ist unbekannt, in welchem Ausmaß Dosisreduktionen die Ansprechraten und die mittlere Überlebenszeit beeinflussen.

#### Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Proleukin S bei Patienten mit vorbestehenden Nieren- oder Leberfunktionsstörungen zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ältere Patienten

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Proleukin S bei älteren und jüngeren Patienten zu vergleichen. Es gab sehr wenig Patienten ab 65 Jahren in den klinischen Studien mit Proleukin S. Es wird empfohlen, bei der ärztlichen Verschreibung von Proleukin S für ältere Patienten vorsichtig zu sein, da mit zunehmendem Alter die Nieren- und Leberfunktion nachlassen kann. Daher könnten ältere Patienten anfälliger auf die Nebenwirkungen von Proleukin S reagieren (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Proleukin S bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Die Therapie mit Proleukin S ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 2 oder mehr\*.
- Patienten, die gleichzeitig einen Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr\* und metastatischen Befall in mehr als einem Organ und ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Indikationsstellung zur Proleukin-S-Therapie aufweisen.
- Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter schwerer Herzkrankheit. Bei fraglichen Fällen sollte eine Belastungstest durchgeführt werden.
- Patienten mit einer akuten schweren Infektion, die antibiotische Behandlung erfordert.
- Patienten mit einem  $Pa O_2 < 60$  mmHg in Ruhe.
- Patienten mit bestehender schwerer organischer Erkrankung.
- Patienten mit Metastasierung im zentralen Nervensystem (ZNS) oder mit Anfallsleiden, ausgenommen Patienten mit erfolgreich behandelte ZNS-Metastasierung (unauffällige Computertomographie (CT), unauffälliger neurologischer Befund).

Zusätzlich wird empfohlen, folgende Patienten von der Behandlung mit Proleukin S auszuschließen:

- Patienten mit Leukozytenwerten  $< 4.000/mm^3$ , Thrombozytenwerten  $< 100.000/mm^3$  oder einem Hämatokrit  $< 30\%$ .
- Patienten mit Serum bilirubin- oder Kreatininwerten außerhalb der Norm.
- Patienten mit allogenen Organtransplantaten.
- Patienten, die möglicherweise Kortikosteroide benötigen.
- Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankheit.

\*) ECOG: Siehe Abschnitt 4.1.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Patientenauswahl

Siehe Abschnitt 4.3.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom in 4 unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden können, die unterschiedliche Prognosen in Bezug auf Überleben und zum Teil in Bezug auf das Ansprechen des Tumors nach Proleukin-S-Therapie haben. Die 4 Risikogruppen werden über die Zahl vorhandener Risikofaktoren, wie in den Abschnitten 4.1 und 4.3 aufgelistet, bei Therapiebeginn definiert: Die Gruppe mit sehr kleinem Risiko hat keinen der Risikofaktoren, die Gruppe mit kleinem Risiko hat einen Risikofaktor, die Gruppe mit mittlerem Risiko hat eine beliebige Kombination aus 2 Risikofaktoren und die Gruppe mit hohem Risiko hat alle 3 Risikofaktoren gleichzeitig. Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit

allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.

- Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:
- Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr
  - Metastatischer Befall in mehr als einem Organ
  - Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie.

Kapillarlecksyndrom

Die Verabreichung von Proleukin S wurde mit dem Kapillarlecksyndrom (CLS – capillary leak syndrome) in Verbindung gebracht, das gekennzeichnet ist durch Verlust des Gefäßtonus und Extravasation von Plasma-proteinen und -flüssigkeit in den extravas-kulären Raum. CLS führt zu Hypotonie, Tachykardie und verminderter Organdurchblutung. Es liegen Berichte über schwere CLS mit tödlichem Ausgang vor. Häufigkeit und Schweregrad sind niedriger nach subkutaner Anwendung als nach intravenöser Infusion.

Dieses Kapillarlecksyndrom beginnt ge-wöhnlich innerhalb von Stunden nach Einleitung der Proleukin-S-Behandlung und das Auftreten klinischer Symptome (z. B. Hypo-tonie, Tachykardie, Dyspnoe, Lungenödem) wurde innerhalb von 2 bis 12 Stunden be-richtet. Eine sorgfältige Überwachung des Kreislaufs und der respiratorischen Funktion ist vor allem bei Patienten erforderlich, die Proleukin S intravenös erhalten (siehe Ab-schnitt „Laboruntersuchungen und klinische Tests“).

Bei einigen Patienten geht die Hypotonie ohne Therapie zurück. Bei anderen Patien-ten ist die vorsichtige Anwendung intrave-nös verabreichter Volumenersatzmittel er-forderlich. In hartnäckigeren Fällen sind niedrig dosierte Catecholamine erforderlich, um den Blutdruck und die Organdurchblu-tung aufrecht zu erhalten. Eine längere An-wendung oder höhere Dosen von Catechol-aminen können mit Herzrhythmusstörungen assoziiert sein.

Bei Gabe von intravenös verabreichten Vo-lumenersatzmitteln müssen die möglichen Vorteile einer Vergrößerung des intravasku-lären Volumens gegen das Risiko der Ent-stehung eines Lungenödems, einer Aszites, eines Pleura- oder Perikarderguss infolge der erhöhten Kapillardurchlässigkeit sorg-fältig abgewogen werden. Wenn diese Maßnahmen nicht erfolgreich sind, sollte die Behandlung mit Proleukin S unterbrochen werden.

Autoimmunerkrankung

Proleukin S kann zur Exazerbation einer vor-bestehenden Autoimmunerkrankung führen und lebensbedrohliche Komplikationen ver-ursachen. Die Aktivierung eines ruhenden Morbus Crohn wurde nach der Behandlung mit Proleukin S berichtet.

Weil nicht bei allen Patienten, die Inter-leukin-2-assoziierte Autoimmunphänomene entwickeln, eine Autoimmunerkrankung be-kannt ist, sind entsprechende Vorsicht und ein enges Monitoring auf Schilddrüsener-krankungen oder andere potenzielle Auto-immunerkrankungen gerechtfertigt.

Effekte auf das zentrale Nervensystem

Bei Patienten, bei denen es zur Entwicklung einer schweren Lethargie oder Somnolenz kommt, muss die Proleukin-S-Behandlung abgesetzt werden; die weitere Verabrei-chung kann zum Koma führen.

Proleukin S kann bei Patienten mit klinisch unbemerkten oder unbehandelten ZNS-Me-tastasen zur Exazerbation der Krankheits-symptome führen. Vor Beginn einer Thera-pie mit Proleukin S sollte bei allen Patienten eine sorgfältige Diagnostik und Behandlung von ZNS-Metastasen durchgeführt werden.

Unter der Behandlung mit Proleukin S kann es bei den Patienten zu psychischen Verän-derungen wie Erregbarkeit, Verwirrheitszu-ständen oder Depressionen kommen. Diese Veränderungen sind nach Absetzen der Be-handlung in der Regel reversibel. Sie können jedoch auch noch einige Tage progredient verlaufen, bevor eine Rückbildung einsetzt. Unter Proleukin S kann die Reaktion der Patienten auf Psychopharmaka verändert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Die Gabe von Proleukin S führt zu einem reversiblen Anstieg von Lebertransamina-sen, Serum-Bilirubin, Serum-Harnstoff und Serum-Kreatinin. Die Verstoffwechselung in Leber oder Niere sowie die Ausscheidung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel kann durch die Gabe von Proleukin S verändert werden. Andere Arzneimittel mit bekannter nephrotoxischer oder hepatotoxischer Wir-kung sind nur mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5). Eine engmaschige Überwachung sollte bei allen Patienten mit vorbestehenden Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durchgeführt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Proleukin S soll nur unter Aufsicht eines mit der Behandlung mit Zytostatika erfahrenen Arztes verabreicht werden. Bei der kontin-uierlichen intravenösen Infusion ist es erfor-derlich, dass die Behandlung stationär in einer spezialisierten Abteilung mit der Mög-lichkeit der intensivmedizinischen Behand-lung zur Überwachung des klinischen Zu-standes und der Laborparameter erfolgt. Die subkutane Behandlung kann ambulant durch qualifiziertes Pflegepersonal durch-geführt werden.

Bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen ist die Dosierung gemäß dem Abschnitt 4.2 anzupassen. Es ist wichtig zu beachten, dass unerwünschte Begleiterscheinungen, obwohl sie manchmal schwer und in sel-tenen Fällen lebensbedrohlich sind, normaler-weise, wenn auch nicht immer, kontrolliert werden können und innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach Beendigung der Proleukin-S-Therapie vollständig zurückgehen. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Therapie sollte von Schwere und Spektrum aufgetretener Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.

Exsudation aus serösen Oberflächen

Proleukin S kann Exsudationen aus serösen Oberflächen verstärken. Vor Beginn einer Proleukin-S-Behandlung sollten vorhande-ne Ergüsse behandelt werden, insbesonde-re dann, wenn die Ergüsse anatomisch so gelegen sind, dass eine Verschlimmerung

zu Störungen wichtiger Organfunktionen führen kann (z. B. Perikarderguss).

Infektionen

Bereits bestehende bakterielle Infektionen müssen vor Beginn einer Proleukin-S-Therapie behandelt werden. Die mit einer Proleukin-S-Gabe einhergehenden toxi-schen Nebenwirkungen können durch gleichzeitig bestehende bakterielle Infektio-nen verstärkt werden.

Die Gabe von Proleukin S kann mit einer verstärkten Inzidenz und/oder Schwere bakterieller Infektionen einhergehen, ein-schließlich Septikämie, bakterieller Endo-karditis, septischer Thrombophlebitis, Peri-tonitis und Pneumonie. Dies wurde vor al-lem nach intravenöser Infusion beobachtet. Mit Ausnahme von einigen auf *Escherichia coli* zurückzuführenden Fällen waren die Er-reger *Staphylococcus aureus* und *Staphy-lococcus epidermidis*. Während der konti-nuierlichen intravenösen Infusion von Pro-leukin S wurde ein erhöhtes Auftreten und/oder Schweregrad von Infektionen an der Kathetereinstichstelle beobachtet. Patien-ten mit zentralen Zugängen sollten prophyl-aktisch mit Antibiotika behandelt werden. Bei Patienten mit subkutaner Behandlung sind Reaktionen an der Einstichstelle häufig und manchmal zeigen sich diese zusam-men mit einer Nekrose. Diese Reaktion kann durch das Wechseln der Injektions-stellen vermindert werden.

Störungen des Glukosestoffwechsels

Während der Behandlung mit Proleukin S besteht die Möglichkeit von Störungen des Glukosestoffwechsels. Der Blutglukose-Wert sollte überwacht werden. Besondere Aufmerksamkeit sollten Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus erhalten.

Anwendung des Arzneimittels

Die Gabe von Proleukin S führt bei den meisten Patienten, die mit den empfohlenen Dosierungen behandelt werden, zu Fieber und unerwünschten gastrointestinalen Be-gleiterscheinungen. Während der Verabrei-chung von Proleukin S kann zur Senkung des Fiebers eine gleichzeitige Behandlung mit Paracetamol veranlasst werden. Gege-benenfalls ist Pethidin zu verabreichen, um den das Fieber begleitenden Schüttelfrost zu bekämpfen. Antiemetika und Antidiar-rhoika können zur Behandlung von anderen unerwünschten gastrointestinalen Begleit-erscheinungen angewendet werden. Man-chen Patienten mit juckendem Hautaus-schlag nützt die gleichzeitige Verabreichung von Antihistaminika.

Laboruntersuchungen und klinische Tests

Zusätzlich zu den normalerweise für die Überwachung von Patienten mit metasta-siertem Nierenzellkarzinom erforderlichen Tests werden vor Therapiebeginn und an-schließend in regelmäßigen Abständen fol-gende Laboruntersuchungen für alle Pa-tienten unter Proleukin-S-Behandlung emp-fohlen:

- **Hämatologische Routineuntersuchungen** – einschließlich Leukozyten (mit Dif-ferentialblutbild und Thrombozytenzäh-lung). Die Gabe von Proleukin S kann Anämie und Thrombozytopenie verursa-chen.

- **Blutchemie** – einschließlich Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, Blutglukose, Nieren- und Leberfunktionstests. Patienten mit vorbestehenden Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden.
- **Thoraxröntgen und EKG** – Die Untersuchung vor der Behandlung sollte Röntgenaufnahmen des Thorax, ein Elektrokardiogramm (EKG, einschließlich Belastungstest, wenn indiziert) und der arteriellen Blutgase einschließen. Unregelmäßigkeiten oder andere Hinweise auf eine kardiale Ischämie sollten durch weitere Untersuchungen überprüft werden, um eine signifikante koronare Herzerkrankung auszuschließen.

Bei Patienten, die Proleukin S intravenös erhalten, sollte die Kreislaufunktion durch regelmäßige Blutdruck- und Pulsmessungen sowie durch die Überwachung weiterer Organfunktionen einschließlich mentalen Zustandes und der Urinausscheidung überwacht werden. Eine häufigere Beurteilung ist bei Patienten, die einen Blutdruckabfall haben, erforderlich. Eine Hypovolämie sollte durch eine Überwachung des zentralen Venendrucks beurteilt werden.

Die Lungenfunktion muss bei Patienten, bei denen es zur Entwicklung von Rasselgeräuschen oder einer erhöhten Atemfrequenz kommt oder die über Atemnot klagen, engmaschig überwacht werden. Die Überwachung der Lungenfunktion während der Behandlung schließt eine Pulsoxymetrie und eine arterielle Blutgasanalyse ein.

Proleukin S enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, siehe Abschnitt 2.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Auftreten eines Tumorlyse-Syndroms mit letalem Ausgang wurde berichtet bei der Kombination von Proleukin S mit Cisplatin, Vinblastin und Dacarbazin. Ein gleichzeitiger Gebrauch der oben genannten Substanzen wird daher nicht empfohlen.

Schwere Rhabdomyolyse und Myokardschäden, einschließlich Myokardinfarkt, Myokarditis und ventrikulärer Hypokinesie, scheinen bei Patienten unter einer gleichzeitigen Therapie mit Proleukin S (intravenös) und Interferon-alpha häufiger aufzutreten.

Daneben wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Proleukin S und Interferon-alpha Exazerbation oder Auftreten einer Reihe von Autoimmunerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen, darunter Immunglobulin-A-(IgA)-Glomerulonephritis mit Halbmondbildung, okulobulbäre Myasthenia gravis, entzündliche Arthritis, Thyroiditis, bullöses Pemphigoid und Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet. Es wird empfohlen, Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankung von der Behandlung mit Proleukin S auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Glukokortikosteroiden kann die Wirksamkeit von Proleukin S verringern und sollte daher

vermieden werden. Patienten, die eine lebensbedrohliche Symptomatik entwickeln, können jedoch mit Dexamethason behandelt werden, bis die Toxizität auf ein akzeptables Maß zurückgegangen ist.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit hepatotoxischen, nephrotoxischen, myelotoxischen oder kardiotoxischen Eigenschaften kann die Toxizität von Proleukin S in diesen Organen steigern.

Antihypertensive Mittel, wie z. B. Beta-blocker, können die von Proleukin S verursachte Blutdrucksenkung potenzieren, und daher sollte der Blutdruck überwacht werden.

Der renale oder hepatische Stoffwechsel oder die Ausscheidung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel kann durch die Gabe von Proleukin S verändert werden, weil die Gabe von Proleukin S zu reversiblen Erhöhungen der hepatischen Transaminasen, von Serum-Bilirubin, Serum-Harnstoff und Serum-Kreatinin führt. Andere Arzneimittel mit bekannter nieren- oder lebertoxischer Wirkung sind mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Proleukin S kann das zentrale Nervensystem beeinflussen. Daher sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln möglich, die auf das zentrale Nervensystem wirken. Proleukin S kann die Reaktion der Patienten auf psychotrope Arzneimittel verändern und daher sollten die Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Kontrastmitteln nach Proleukin-S-Gabe kann zu einem erneuten Auftreten der Symptomatik der Toxizität führen (Recall-Phänomen), die während der Proleukin-S-Anwendung beobachtet wurde. Über die meisten Ereignisse wurde berichtet, dass sie innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Proleukin-S-Gabe auftraten, aber einige traten noch nach Monaten auf. Es wird daher empfohlen, innerhalb von 2 Wochen nach Proleukin-S-Behandlung keine Kontrastmittel anzuwenden.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Kombinationsbehandlungen mit sequenziell hoch dosiertem Proleukin S und antineoplastischen Mitteln erhalten haben, insbesondere Dacarbazin, Cisplatin, Tamoxifen und Interferon-alpha. Diese Reaktionen umfassten Erythem, Pruritus und Hypotonie und traten innerhalb weniger Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie auf. Bei einigen Patienten mussten diese Symptome medizinisch behandelt werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen  
Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter sollten während der Behandlung effektive Maßnahmen zur Empfängnisverhütung praktizieren.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Verwendung von Aldesleukin bei schwangeren Frauen vor.

Experimentelle Tierversuche sind nicht ausreichend, um die Sicherheit im Hinblick auf die Reproduktion, die embryonale oder fetale Entwicklung, den Verlauf einer Schwangerschaft, sowie die peri- und postnatale Entwicklung zu beurteilen. Bei Ratten hat sich gezeigt, dass Proleukin S embryonale und mütterlich-toxische Effekte ausübt (siehe auch Abschnitt 5.3).

Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Proleukin S sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern der potenzielle Nutzen des Patienten nicht das mögliche Risiko des Fetus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die menschliche Milch übergeht.

Da das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen bei gestillten Kindern nicht bekannt ist, dürfen Mütter ihre Kinder während der Behandlung nicht stillen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Proleukin S kann die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen. Halluzination, Somnolenz, Synkope und Konvulsionen können während der Behandlung mit Proleukin S auftreten und könnten die Fähigkeit des Patienten zu fahren oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigen.

Patienten sollten kein Fahrzeug fahren oder Maschinen bedienen, bis sie sich von den Nebenwirkungen erholt haben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Frequenz und Schweregrad der Nebenwirkungen von Proleukin S sind im Allgemeinen abhängig von dem angewandten Verabreichungsweg und Therapieschema und korrelieren mit der applizierten Dosis.

Die meisten Nebenwirkungen sind selbstlimitierend und gehen meist innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach Beendigung der Therapie vollständig zurück. Die Rate an behandlungsbedingten Todesfällen bei den 255 Patienten mit metastasiertem RCC, die Proleukin S als Monotherapie erhielten, betrug 4 % (11/255). Bei Patienten mit subkutaner Behandlung verstarb weniger als 1 % an unerwünschten Begleiterscheinungen der Behandlung.

Nebenwirkungen (Tabelle 1 auf Seite 4) sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigste zuerst genannt wird. Es wird die folgende Beschreibung verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien und der Erfahrung mit Proleukin S nach der Markteinführung berichtet:

Tabelle 1

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig:	Infektion des Respirationstraktes, Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig:	Leukopenie, Koagulopathie, einschließlich disseminierter intravasaler Koagulation, Eosinophilie
Gelegentlich:	Neutropenie
Selten:	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, neutropenisches Fieber
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Anaphylaxie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose
Häufig:	Hyperthyreose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Azidose, Hyperglykämie, Hypokalziämie, Hyperkalziämie, Hyperkaliämie, Dehydratation, Hyponatriämie, Hypophosphatämie
Gelegentlich:	Hypoglykämie
Selten:	Diabetes mellitus
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Angstgefühl, Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit
Häufig:	Reizbarkeit, Agitiertheit, Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Somnolenz
Häufig:	Neuropathie, Synkopen, Sprachstörungen, Verlust des Geschmacksinns, Lethargie
Gelegentlich:	Koma, Konvulsionen, Paralyse, Myasthenie
Nicht bekannt:	Intrakraniale/zerebrale Hämorrhagie, Schlaganfall, Leukoenzephalopathie (siehe zusätzliche Hinweise am Ende der Tabelle)
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis
Selten:	Erkrankung des Sehnervs einschließlich Optikusneuritis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Tachykardie, Arrhythmie, Brustschmerzen
Häufig:	Zyanose, vorübergehende EKG-Veränderungen, Myokardischämie, Palpitationen, kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Herzversagen
Gelegentlich:	Myokarditis, Kardiomyopathie, Herzstillstand, Perikarderguss
Selten:	Ventrikuläre Hypokinesie
Nicht bekannt:	Perikardtampnade
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	Phlebitis, Hypertonie
Gelegentlich:	Thrombose, Thrombophlebitis, Hämorrhagie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Lungenödem, Pleuraergüsse, Hypoxie, Hämoptyse, Epistaxis, nasale Kongestion, Rhinitis
Selten:	Lungenembolie, Schocklunge (ARDS)

Fortsetzung auf Seite 5

Leukoenzephalopathie

Es gab selten Berichte über Leukoenzephalopathie unter Proleukin S in der Literatur. Dies betraf meistens Patienten, die wegen einer HIV-Infektion behandelt wurden. In einigen Fällen gab es andere Risikofaktoren wie opportunistische Infektionen, gleichzeitige Gabe von Interferonen oder auch mehrfache Chemotherapiezyklen, die die behandelten Patienten möglicherweise für solche Ereignisse empfänglicher machten.

Kapillarlecksyndrom

Arrhythmien des Herzens (supraventrikulär und ventrikulär), Angina pectoris, Herzinfarkt, intubationspflichtige Ateminsuffizienz, gastrointestinale Blutungen oder Infarkt, Niereninsuffizienz, Ödem und veränderte Bewusstseinslage können auf ein Kapillarlecksyndrom (CLS) zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4.4). Häufigkeit und Schweregrad des Kapillarlecksyndroms sind niedriger nach subkutaner Anwendung als bei kontinuierlicher intravenöser Dauerinfusion.

Schwere Manifestationen der Eosinophilie  
Während der Behandlung treten bei den meisten Patienten Lymphozytopenie und Eosinophilie auf, die innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Behandlungsende in eine Rebound-Lymphozytose übergehen. Dies könnte mit dem Mechanismus der Antitumor-Aktivität von Proleukin S zusammenhängen. Es wurden schwere Manifestationen einer Eosinophilie berichtet, einschließlich einer Infiltration der Eosinophilen in Herz- und Lungengewebe.

Zerebrale Vaskulitiden

Zerebrale Vaskulitiden, isoliert auftretend oder in Kombination mit anderen Manifestationen, sowie kutane und leukozytoplasmatische Hypersensitivitäts-Vaskulitiden wurden berichtet. Einige Fälle sprachen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden an.

Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon-alpha

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden in seltenen Fällen bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon-alpha berichtet: IgA- Glomerulonephritis mit Halbmondbildung, okulobulbäre Myasthenia gravis, entzündliche Arthritis, Thyroiditis, bullöses Pemphigoid, Rhabdomyolyse und Stevens-Johnson-Syndrom. Schwere Rhabdomyolyse und Myokardschäden, einschließlich Myokardinfarkt, Myokarditis und ventrikuläre Hypokinesie, scheinen bei Patienten unter einer gleichzeitigen Therapie mit Proleukin S (intravenös) und Interferon-alpha häufiger aufzutreten (siehe Abschnitt 4.5).

Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen oder Exazerbationen einer bakteriellen Infektion, einschließlich Septikämie, bakterielle Endokarditis, septische Thrombophlebitis, Peritonitis, Pneumonie und Infektion an der Kathetereinstichstelle wurden berichtet, hauptsächlich nach intravenöser Verabreichung (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Fortsetzung Tabelle 1

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, Durchfall, Stomatitis
Häufig:	Dysphagie, Dyspepsie, Obstipation, gastrointestinale Blutungen einschließlich rektaler Blutung, Hämatemesis, Aszites, Cheilitis, Gastritis
Gelegentlich:	Pankreatitis, Darmverschluss, gastrointestinale Perforation einschließlich Nekrose/Gangrän
Selten:	Aktivierung eines stillen Morbus Crohn
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Erhöhung von Lebertransaminasen, Erhöhung von alkalischer Phosphatase, Erhöhung von Laktatdehydrogenase, Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie oder Hepatosplenomegalie
Selten:	Gallenblasenentzündung, Leberversagen mit letalem Ausgang
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Erythem und Ausschlag, exfoliative Dermatitis, Pruritus, Schwitzen
Häufig:	Haarausfall, Urtikaria
Gelegentlich:	Vitiligo, Quincke-Ödem
Selten:	Vesikulobullöser Ausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Gelegentlich:	Myopathie, Myositis
Unbekannt:	Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Sehr häufig:	Oligurie, Serum-Harnstoff erhöht, Serum-Kreatinin erhöht
Häufig:	Hämaturie, Nierenversagen, Anurie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Reaktion der Injektionsstelle*, Schmerzen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle*, Fieber mit oder ohne Schüttelfrost, Unwohlsein, Asthenie und Müdigkeit, Schmerzen, Ödeme, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
Häufig:	Mucositis, Knötchen an der Injektionsstelle, Hypothermie, grippeähnliche Erkrankung
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle

Hinweise:

\* Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen und Entzündung ist geringer nach kontinuierlicher intravenöser Infusion.

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Nach Anwendung von Proleukin S auftretende unerwünschte Begleiterscheinungen sind dosisabhängig. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass diese Wirkungen bei Patienten besonders stark ausgeprägt sind, wenn die empfohlene Richtdosis überschritten wird. Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen nach Abbruch der Behandlung wieder ab. Fortbestehende Symptome sind unterstützend zu behandeln. Lebensbedrohliche Toxizitäten können sich durch die intravenöse Gabe von Dexamethason verbessern. Dies kann auch zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Proleukin S führen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interleukine, Aldesleukin.  
ATC-Code: L03A C01

Proleukin S wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanen IL-2, einem natürlich vorkommenden Lymphokin, sind vergleichbar. Die *In-vivo*-Gabe von Proleukin S verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. Es ist erwiesen, dass Aldesleukin in Maus-tumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt.

Ältere Patienten

In den klinischen Studien mit Proleukin S war eine sehr geringe Zahl der Patienten 65 Jahre oder älter. Die Ansprechrate war bei Patienten ab 65 Jahren vergleichbar mit Patienten, die jünger als 65 Jahre waren. Die mittlere Anzahl Behandlungszyklen und die mittlere Anzahl der Dosen pro Zyklus waren bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Parameter von IL-2 nach intravenöser oder subkutaner Gabe von Aldesleukin bei Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom und metastasierendem malignem Melanom sind wie folgt:

Resorption und Verteilung

Das pharmakokinetische Profil von Aldesleukin ist gekennzeichnet durch hohe Plasmaspiegel nach einer kurzen intravenösen Infusion, gefolgt von einer raschen Verteilung in den extravaskulären Raum. Nach subkutaner Verabreichung werden Spitzenspiegel 2 bis 6 Stunden nach der Injektion erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Aldesleukin liegt zwischen 31 und 47 %.

Nach einer kontinuierlichen intravenösen Infusion, gegeben mit fixer bzw. mit kontinuierlich abnehmender Infusionsrate von Aldesleukin, betrug die mittlere  $t_{max}$  von IL-2 11 Stunden bzw. 4,4 Stunden. Im Vergleich zu den Serumspiegeln nach subkutaner Gabe waren die beobachteten Serumspiegel nach kontinuierlicher intravenöser Infusion, gegeben mit fixer bzw. mit kontinuierlich abnehmender Infusionsrate von Aldesleukin, um den Faktor 3,20 bzw. 1,95 erhöht.

Die beobachteten Serumspiegel von Aldesleukin nach intravenöser Gabe sind zur Proleukin-S-Dosis proportional.

Biotransformation und Ausscheidung

Die Serumhalbwertszeit von Aldesleukin im Menschen weist nach einer schnellen intravenösen (Bolus-)Injektion eine biexponentielle Kinetik auf. Die Halbwertszeit in der  $\alpha$ -Phase beträgt 13 Minuten und in der  $\beta$ -Phase 85 Minuten. Die  $\alpha$ -Phase ist für 87 % der Clearance nach Bolusinjektion verantwortlich. Die mittlere Eliminationsrate von Proleukin S bei Krebspatienten beträgt 155 bis 420 ml/min. Die pharmakokinetischen Parameter aus einer aktuellen Studie, in der Proleukin S intravenös Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom oder metastasierendem Melanom verabreicht wurde (n = 4 MRCC, 16 metastasierende Melanome), waren mit Ergebnissen aus früheren Studien vergleichbar, bei einer mittleren Eliminationsrate von 243,2 bis 346,3 ml/min und einer terminalen Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 100,4 bis 123,9 min.

Die Kinetik bei subkutaner Applikation kann als Einkompartimentmodell beschrieben werden. Die Halbwertszeit der IL-2-Resorption beträgt 45 Minuten, während die Halbwertszeit der Elimination 3 bis 5 Stunden beträgt. Die im Vergleich zur intravenösen Applikation längere Halbwertszeit ist wahrscheinlich durch die verlängerte Resorption des IL-2 vom Injektionsort während der Plasma-Eliminationsphase bedingt.

Bei Tieren erfolgt die Clearance von rekombinantem IL-2 (rIL-2) hauptsächlich über die Niere; der größte Teil der injizierten Dosis wird in der Niere verstoffwechselt, so dass kein biologisch aktives rIL-2 in den Urin gelangt. Ein zweiter Eliminationsweg ist die IL-2-rezeptorvermittelte Aufnahme. Dieser aktive Prozess wird durch eine permanente Behandlung induziert. Nach einem Aldesleukin-freien Intervall zwischen den einzelnen Zyklen (9 bis 16 Tage) erreicht die Clearance von IL-2 wieder ihren Ausgangswert.

Immunogenität

Siebenundfünfzig von 77 (74%) Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (MRCC), die nach Plan alle 8 Stunden mit Proleukin S behandelt wurden, und 33 von 50 (66%) Patienten mit metastasierendem Melanom, die nach verschiedenen Regimes für intravenöse Verabreichung behandelt wurden, entwickelten niedrige Titer nicht-neutralisierender Antikörper gegen Aldesleukin. Neutralisierende Antikörper wurden in dieser Patientengruppe nicht festgestellt, traten jedoch bei 1/106 (< 1%) Patienten auf, die nach einer Vielzahl von Behandlungsregimen und mit verschiedenen Dosierungen mit i.v. Proleukin S behandelt wurden. Die klinische Signifikanz von Antikörpern gegen Aldesleukin ist unbekannt.

In einer aktuellen Studie wurde der Einfluss von IL-2-Antikörpern nach einem Behandlungszyklus auf die Pharmakokinetik von Proleukin S, das als 15-minütige i.v. Infusion Patienten mit MRCC oder metastasierendem Melanom verabreicht wurde, untersucht. In dieser Studie entwickelten 84,2% der Patienten IL-2-Antikörper. Die Bildung von IL-2-Antikörpern nach einem Behandlungszyklus führte nicht zu einer verringerten Aldesleukin-Exposition bei MRCC oder MM. Insgesamt waren der Steady-State-Spiegel (C<sub>ss</sub>) und die Eliminationshalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) in Zyklus 1 und Zyklus 2 bei Patienten mit Antikörpern gegen Aldesleukin vergleichbar.

Spezielle Patientengruppen  
Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen wurden keine formalen Studien durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Aldesleukin nach intravenöser Bolusverabreichung von IL-2 wurde an einer kleinen Population von 15 Krebspatienten, bei denen renale Toxizität auftrat, untersucht. Die Kreatin-Clearance (CL<sub>cr</sub>) nahm nach wiederholten Dosen von IL-2 ab. Die Abnahme der CL<sub>cr</sub> war nicht mit einer Abnahme der IL-2-Clearance verbunden.

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Proleukin S bei älteren und jüngeren Patienten zu vergleichen. Da mit zunehmendem Alter die Nieren- und Leberfunktion nachlassen kann, wird bei der Behandlung dieser Patienten zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierversuche zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur lokalen Verträglichkeit geben keine weitergehenden Informationen verglichen zu anderen Abschnitten der Fachinformation. Aldesleukin wurde nicht hinsichtlich der Auswirkungen auf die Fertilität, der frühen embryonalen Entwicklung und der pränatalen Entwicklung untersucht. In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten wurde bei Dosen, die bei den Muttertieren toxisch waren, auch eine erhöhte embryonale Letalität beobachtet. Teratogenität wurde bei Ratten nicht beobachtet. Aldesleukin wurde hinsichtlich Mutagenität und Karzinogenität nicht untersucht. Das mutagene oder karzinogene Potenzial wird

wegen der strukturellen und funktionellen Ähnlichkeiten von Aldesleukin und endogenem IL-2 als gering angesehen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E 421)  
Natriumdodecylsulfat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Rekonstitution und Verdünnung in anderer als empfohlener Weise kann zu unvollständiger Verfügbarkeit der Bioaktivität und/oder zu biologisch inaktivem Protein führen.

Der Gebrauch von bakteriostatischem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger Natriumchloridlösung sollte wegen erhöhter Aggregatbildung vermieden werden.

Proleukin S darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden außer den in Abschnitt 6.6 erwähnten.

Es wird empfohlen, bei der Infusion keinen Filter zu verwenden, da Bioassays einen signifikanten Verlust von Aldesleukin durch Filtration aufzeigten.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

45 Monate  
Nach Rekonstitution: 24 Stunden  
Verdünntes Proleukin S sollte innerhalb 48 Stunden nach Zubereitung verwendet werden, einschließlich der Infusionszeit.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bei 2 °C bis 8 °C lagern (im Kühlschrank). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution oder Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels gemäß den Anweisungen konnte die chemische und physikalische Stabilität bis zu 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank und bei Raumtemperatur (2 °C bis 30 °C) nachgewiesen werden.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das zubereitete Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, obliegen die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen vor Anwendung der Verantwortung des Anwenders, wobei normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden sollten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Proleukin S wird geliefert in klaren 5-ml-Durchstechflaschen (Typ I Glas) zum Einmalgebrauch mit einem synthetischen Gummistopfen. Das Arzneimittel ist in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Rekonstitution von Proleukin S Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung oder Injektionslösung:

Die Rekonstitution der Fläschchen (welche 22 Millionen IE Aldesleukin enthalten) soll mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke durchgeführt werden. Die nach Rekonstitution erhaltene Lösung enthält 18 Millionen IE Aldesleukin pro Milliliter. Die fertige Lösung hat einen pH-Wert von 7,5 (7,2–7,8).

Bitte injizieren Sie 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke in das Proleukin-S-Fläschchen, benutzen Sie bitte dazu sterile Injektionspritzen und sterile Injektionsnadeln. Bitte spritzen Sie das Wasser für Injektionszwecke gegen die Wand des Glasfläschchens, also nicht direkt auf das Pulver, damit eine starke Schaumbildung vermieden wird. Danach das Fläschchen leicht schwenken, um eine vollständige Lösung des Pulvers zu erreichen. Bitte nicht schütteln. Danach können Sie die geeignete Dosis mit einer sterilen Injektionspritze entnehmen und subkutan oder aufgelöst für die kontinuierliche intravenöse Infusion injizieren.

Bitte kontrollieren Sie, wie bei allen parenteralen Arzneimitteln die rekonstituierte Lösung visuell vor der Anwendung, ob sich Partikel darin befinden oder ob Verfärbungen auftreten. Die Lösung kann leicht gelblich sein.

Das Arzneimittel sollte vor Verabreichung auf Raumtemperatur erwärmt werden.

Verdünnungsanleitung für die kontinuierliche intravenöse Infusion:

Die gesamte Tagesdosis von rekonstituiertem Aldesleukin sollte nach Bedarf in bis zu 500 ml einer 5%igen Glukose-Infusionslösung (50 mg/ml) mit einem Zusatz von 0,1 % Humanalbumin (1 mg/ml) verdünnt werden und über 24 Stunden infundiert werden.

**Reihenfolge des Hinzufügens:** Vor Gabe des rekonstituierten Aldesleukins sollte das Humanalbumin der Glukoselösung zugemischt werden. Das Humanalbumin wird zum Schutz vor Verlust der Bioaktivität benötigt.

Nur für den Einmalgebrauch. Nicht verbrauchte Lösungsreste, das Fläschchen und die für die Lösung verwendete Spritze sind entsprechend der nationalen Auflagen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Clinigen Healthcare B.V.  
Schiphol Boulevard 359  
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor  
1118BJ Schiphol  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

17152.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. Dezember 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Februar 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt