

1. Bezeichnung des Arzneimittels

PROLEUKIN®
Wirkstoff: Aldesleukin

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig
Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Proleukin®, Trockensubstanz für die parenterale Anwendung, enthält lyophilisiertes Aldesleukin, ein Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 15 600 Dalton. Es wird mittels rekombinierter DNA Technologie unter Verwendung eines *E. coli* Stammes, der eine genetisch gesteuerte Modifikation des menschlichen IL-2 Gens enthält, hergestellt. Das modifizierte rekombinante IL-2 unterscheidet sich vom natürlichen IL-2 auf folgende Weise:
a) Das Molekül ist nicht glykosyliert.
b) Das Molekül hat kein N-terminales Alanin.
c) In Position 125 der Aminosäuresequenz wird Cystein durch Serin ersetzt.

Die Veränderung zweier Aminosäuren führt zu einem homogeneren IL-2 Produkt. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem menschlichen IL-2, einem natürlich auftretenden Lymphokin, sind vergleichbar: beide regulieren die Immunantwort.

3.2 Wirksame Bestandteile nach Art und Menge

3.2.1 Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

1 Injektionsflasche mit 52,5 mg Trockensubstanz enthält:
18 x 10⁶ I.E. Aldesleukin, gentechnisch aus *E.coli* K 12.

3.2.2 Sonstige wirksame Bestandteile nach Art und Menge

Natriumdodecylsulfat 0,2 mg

3.3 Weitere wesentliche Bestandteile (Hilfsstoffe)

Mannitol 50 mg
Natriumdihydrogenphosphat · 1 H₂O 0,3 mg
Natriummonohydrogenphosphat H₂O-frei 1 mg

4. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des metastasierenden Nierenkarzinoms ausschließlich durch erfahrene Onkologen in onkologischen Abteilungen von Kliniken mit Möglichkeiten der intensiv-medizinischen Überwachung.

Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:
– Ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG 1 oder mehr)

- metastatischer Befall in mehr als einem Organ
- Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin®-Therapie.

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

5. Gegenanzeigen

Die Therapie mit Proleukin® ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

1. Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 2 oder mehr*).
2. Patienten, die gleichzeitig folgende Risikofaktoren aufweisen:
 - 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®-Therapie.
3. Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter schwerer Herzkrankheit. Bei fraglichen Fällen sollte ein Belastungstest durchgeführt werden.
4. Patienten mit einer akuten schweren Infektion, die antibiotische Behandlung erfordert.
5. Patienten mit einem pO₂ < 60 mm in Ruhe.
6. Patienten mit bestehendem schwerem Organleiden.
7. Patienten mit Metastasierung im ZNS oder mit Anfallsleiden, ausgenommen Patienten mit erfolgreich behandelter ZNS-Metastasierung (unauffälliges CT, unauffälliger neurologischer Befund).
8. Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegen humanes rekombinantes Interleukin-2.

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

1. Patienten mit Leukozytenwerten < 4000/mm³, Thrombozytenwerten < 100 000/mm³ oder einem Hämatokrit < 30 %.
 2. Patienten mit Serumbilirubin- oder Kreatininwerten außerhalb der Norm.
 3. Patienten mit allogenen Organtransplantaten.
 4. Patienten, die möglicherweise Kortikosteroide benötigen.
 5. Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankheit.
- *) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 = normale Aktivität, 1 = Symptome, aber nicht ständig, 2 = bettlägerig weniger als 50 % der Wachphasen, 3 = bettlägerig mehr als 50 % der Wachphasen.

Wirksamkeit und Sicherheit von Proleukin® sind bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt.

Es ist nicht bekannt, ob Proleukin® dem Fötus schaden und/oder sich nachteilig auf die Fertilität auswirken kann. Reproduktionsversuche bei Tieren reichen zur Einschätzung der Sicherheit in bezug auf Reproduktion,

Entwicklung des Embryos oder Föten, des Verlaufes von Gestation und Peri- und Postnatalentwicklung nicht aus. Es ist nicht bekannt, ob Aldesleukin in die Muttermilch übergeht oder die Laktation beeinflusst. Proleukin® darf daher weder Schwangeren und Stillenden verabreicht werden, noch Patienten im reproduktionsfähigen Alter beiderlei Geschlechts, außer im Falle einer strikten Kontrazeption.

Hinweis

Bei Patienten, mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen, darf Proleukin® nur unter (Monitor-) Überwachung von EKG und Blutdruck angewendet werden. Proleukin® kann eine vorbestehende Autoimmunerkrankung exazerbieren und lebensbedrohliche Komplikationen verursachen. Weil nicht bei allen Patienten, die Interleukin-2 assoziierte Autoimmunphänomene entwickeln, eine Autoimmunerkrankung bekannt ist, sind entsprechende Vorsicht und ein enges Monitoring auf Schilddrüsenerkrankungen oder andere potentielle Autoimmunerkrankungen gerechtfertigt. Wenige Patienten mit stummem Morbus Crohn zeigten eine Aktivierung der Erkrankung nach Behandlung mit Proleukin®, die eine chirurgische Intervention erforderte.

6. Nebenwirkungen

Schweregrad und Frequenz der Nebenwirkungen sind abhängig von dem angewandten Therapieschema und korrelieren mit der applizierten Dosis von Proleukin®; obwohl Nebenwirkungen manchmal schwer und lebensbedrohlich sind, können sie doch normalerweise kontrolliert werden und sind meist innerhalb von 1–2 Tagen nach Beendigung der Proleukin®-Therapie vollständig zurückgegangen. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Therapie sollte von dem Ernst und dem Spektrum aufgetretener Nebenwirkungen abhängig gemacht werden. Eine geringe Anzahl von Patienten (3 %) verstarb an Nebenwirkungen der Behandlung.

Herz und Kreislauf

Häufig gemeldet: leichte bis schwere Hypotonie.
Gelegentlich gemeldet: leichte bis schwere Tachykardie, leichte bis schwere Arrhythmie, Angina pectoris.
Vereinzelt gemeldet: Thrombosis, Hypertonie, Palpitationen, vorübergehende EKG-Änderungen, Herzinfarkt, Lungenembolie, Phlebitis.

Atemwege

Häufig gemeldet: leichte bis schwere Dyspnoe.
Gelegentlich gemeldet: leichtes bis schweres Lungenödem, Husten.
Vereinzelt gemeldet: Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), leichte bis schwere Zyanose, Hypoxie, Infektion des Respirationstraktes, leichte bis schwere Pleuraergüsse.

Leber

Häufig gemeldet: leichte bis schwere Entgleisungen des Leberstoffwechsels mit Erhöhung von Bilirubin sowie Transaminasen und alkalische Phosphatase.

Nieren

Häufig gemeldet: leichte bis schwere Oligurie mit erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten.

Vereinzelte gemeldet: Hämaturia.

Verdauungstrakt

Häufig gemeldet: leichte bis schwere Übelkeit, mit oder ohne Erbrechen, leichter bis mäßiger Durchfall, leichte bis schwere Anorexie.

Vereinzelte gemeldet: Schluckbeschwerden, rektale Hämorrhagie, Dyspepsie, Gastritis, Obstipation.

Blut

Häufig gemeldet: leichte bis schwere Anämie.

Hinweis: Während der Behandlung treten bei den meisten Patienten eine Lymphozytopenie und Eosinophilie auf, die innerhalb von 24–48 Stunden nach Behandlungsende in eine Rebound-Lymphozytose übergehen. Dies wird nicht als unerwünschte Begleitreaktion betrachtet und könnte mit dem Mechanismus der antitumoralen Aktivität von Proleukin® zusammenhängen.

Gelegentlich gemeldet: leichte bis schwere Thrombozytopenie, leichte bis mäßige Leukopenie, mäßige Koagulopathie.

Vereinzelte gemeldet: Epistaxis.

Nervensystem

Gelegentlich gemeldet: leichte bis schwere Agitiertheit/Angst, leichter bis schwerer Verwirrheitszustand/Schwindel, leichte bis schwere Somnolenz, leichte bis schwere zentrale oder periphere motorische Neuropathien.

Vereinzelte gemeldet: Parästhesien, Synkopen, depressive Verstimmung, Halluzination, Paralysis, Sprachstörungen, Konvulsion.

Einfluß auf die klinisch-chemischen Meßgrößen

Vereinzelte gemeldet: Hypo- oder Hyperthyreose, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie.

Haut und Schleimhäute

Häufig gemeldet: leichtes bis schweres Erythem und Ausschlag.

Gelegentlich gemeldet: leichte bis mäßige Konjunktivitis, leichte bis mäßige Mucositis, leichten bis schweren Pruritus, leichte bis schwere exfoliative Dermatitis, leichte bis schwere Vitiligo.

Vereinzelte gemeldet: Haarausfall, Anschwellen der Nasenschleimhäute.

Sonstige Nebenwirkungen

Häufig gemeldet: leichte bis mäßige Gewichtszunahme mit Ödem, leichtes bis schweres Fieber, mit oder ohne Schüttelfrost, leichte bis schwere Müdigkeit und Lustlosigkeit.

Gelegentlich gemeldet: mäßige bis schwere Schmerzen, leichte bis starke Kopfschmerzen.

Vereinzelte gemeldet: mäßige bis schwere Arthralgien, Myalgien, leichter bis mäßiger Ascites.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Proleukin® kann das zentrale Nervensystem beeinflussen. Daher sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln möglich, die auf das zentrale Nervensystem wirken. Gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit hepatotoxischen, nephrotoxischen, myelotoxischen oder kardiotoxischen Eigenschaften kann die Toxizität von Proleukin® in diesen Bereichen steigern.

Die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikosteroiden kann die Wirksamkeit von Proleukin® verringern. Jedoch können Patienten mit lebensbedrohlicher Symptomatik mit Dexamethason behandelt werden, bis die Toxizität auf ein akzeptables Maß zurückgegangen ist.

Antihypertensive Mittel, wie z. B. Betablocker, können die von Proleukin® verursachte Blutdrucksenkung potenzieren.

Die Anwendung von Kontrastmitteln nach Proleukin®-Gabe kann zu einem erneuten Erscheinungsbild der Proleukin®-Toxizität führen.

Über die meisten Ereignisse wurde berichtet, daß sie innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Proleukin®-Gabe auftreten, aber einige traten noch nach Monaten auf.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste 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. Der fertigen Infusionslösung dürfen keine anderen Arzneimittel zugesetzt und gleichzeitig verabreicht werden. Es wird empfohlen, keine Applikationsmaterialien zu verwenden, bei denen eine Filterung des Proleukins eingeschaltet wird, da Bioassays einen signifikanten Verlust von Aldesleukin durch Filtration aufzeigen.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Proleukin® soll nur unter Aufsicht eines mit der Behandlung von Krebserkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine angemessene Durchführung der Behandlung erfordert geeignete (auch intensiv-medizinische) Einrichtungen, denn äußerste Vorsicht und sorgfältige Überwachung ist bei der Anwendung von Proleukin® geboten.

Insbesondere gilt dies bei Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen, mit veränderter Bewußtseinslage oder mit eingeschränkter Funktion von Leber oder Niere (siehe auch „Hinweis“ unter GEGENANZEIGEN).

Der Blutdruck ist in jedem Fall wegen des möglichen behandlungsbedürftigen Blutdruckabfalles kontinuierlich zu überwachen. Proleukin® wird intravenös als kontinuierliche Dauerinfusion verabreicht.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und Verdünnung

Die Injektionsflasche enthält einen 20%igen Entnehmbarkeitszuschlag. Die Trockensubstanz wird mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Da der Inhalt der Flasche unter Unterdruck steht, sollte das Wasser für Injektionszwecke vorsichtig gegen die Seitenwand gerichtet eingebracht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Danach vorsichtig schwenken, bis sich das Proleukin® gelöst hat. Nicht schütteln.

Von dieser gebrauchsfertigen Lösung wird 1,0 ml (entsprechend 18×10^6 I.E. Aldesleukin) entnommen.

Die gesamte Tagesdosis von rekonstituiertem Aldesleukin sollte nach Bedarf in bis zu 500 ml einer 5 % Dextroseinfusionslösung mit einem Zusatz von 0,1 % Humanalbumin verdünnt werden und über 24 Stunden infundiert werden.

Herstellungsanweisung: Humanalbumin sollte vor Zugabe des rekonstituierten Aldesleukins zur Dextroselösung gegeben und mit ihr vermischt werden. Das Humanalbumin wird zum Schutz vor Verlust der Bioaktivität benötigt.

Proleukin® enthält keine Konservierungsmittel, so daß es erforderlich ist, die Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen herzustellen.

Vor Therapiebeginn bitte die Abschnitte „Gegenanzeigen“ und „Sonstigen Hinweise“ genau lesen.

Proleukin® wird über einen Zeitraum von 5 Tagen als 24stündige Dauerinfusion in einer Dosierung von 18×10^6 I.E. pro m² Körperoberfläche pro Tag appliziert. Nach einer Therapiepause von 2–6 Tagen wird Proleukin® erneut für 5 Tage alle 24 Stunden in der gleichen Dosierung wie zuvor beschrieben als i.v. Dauerinfusion verabreicht. Danach folgt eine Behandlungspause von 3 Wochen. Dieser Behandlungsablauf entspricht einem kompletten Induktionszyklus, der einmal wiederholt werden sollte.

Bis zu vier Erhaltungszyklen (18×10^6 I.E. pro m² als Dauerinfusion über fünf Tage) können in vierwöchigen Intervallen solchen Patienten verabreicht werden, die eine Remission oder einen Stillstand der Erkrankung erreichen. Bei nicht tolerablen Nebenwirkungen sollte die empfohlene Dosis reduziert werden oder die Therapie unterbrochen werden, bis die Toxizität jeweils auf ein akzeptables Maß zurückgegangen ist. Es ist unbekannt, in welchem Ausmaß Dosisreduktionen die Ansprechraten und die mittlere Überlebenszeit beeinflussen.

Beispiel: Patient mit einem Körpergewicht von 70 kg, Größe 1,80 m, entsprechend 1,88 m² Körperoberfläche.

Maximale 24-Stunden-Dosis:
 18×10^6 I.E. \times 1,88 = 33,84 $\times 10^6$ I.E.

Maximale Zyklusdosis:
 $33,84 \times 10^6$ I.E. \times 2 \times 5 Tage = 338,4 $\times 10^6$ I.E. pro Zyklus.

11. Art und Dauer der Anwendung

Proleukin® wird als intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden nach vorgeschriebener Auflösung und Verdünnung appliziert.

Die Dauer der Anwendung ist spezifiziert unter Abschnitt 10.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Frequenz und Schweregrad der Nebenwirkungen sind abhängig von dem angewandten Therapieschema und korrelieren mit der applizierten Dosis von Proleukin®; die Nebenwirkungen bilden sich nach Absetzen von Proleukin® in der Regel zurück.

Bei schweren Nebenwirkungen muß die Dosis von Proleukin® reduziert und ggf. die Therapie unterbrochen werden.

Es wird empfohlen, daß Patienten auf onkologischen Abteilungen von Kliniken mit Möglichkeiten der intensiv-medizinischen Behandlung und Überwachung behandelt werden, da intensiv-medizinische Maßnahmen erforderlich werden können.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Proleukin® wirkt immunregulatorisch. Es ist erwiesen, daß Aldesleukin in Maustumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunostimulation zur antitumoralen Aktivität führt.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Eine Einzeldosis von 12,5 mg/kg Aldesleukin führte in Ratten zu keinerlei Zeichen einer Toxizität.

Die maximal tolerable nicht-letale Dosis in Ratten betrug: 1 mg/kg pro Tag intravenös verabreicht über einen Zeitraum von 11 Tagen. Kaninchen tolerierten eine intravenöse Dosis von 0,77 mg/kg und Mäuse von 0,95 mg/kg pro Tag für 10 Tage sehr gut. Zwei tägliche intravenöse Injektionen von 100 µg/kg Aldesleukin über einen Zeitraum von 5 Tagen verursachten bei Schafen einen Abfall des peripheren Widerstandes und eine geringfügige Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf.

Mutagenitäts- und Karzinogenitätstests bei Tieren wurden nicht durchgeführt.

13.3 Pharmakokinetik

Die Clearance von Aldesleukin im Serum nach einer intravenösen einmaligen Injektion weist eine biexponentielle Kurve auf; die $t_{1/2\alpha}$ beträgt ca. 13 Minuten, und die $t_{1/2\beta}$ ca. 85 Minuten. Die Ausscheidung scheint vorwiegend renal zu erfolgen.

14. Sonstige Hinweise

Klinische Studien haben gezeigt, daß Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in vier unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden können, die unterschiedliche Prognosen in bezug auf Überleben und zum Teil in bezug auf das Ansprechen des Tumors nach Proleukin®-Therapie haben. Die vier Risikogruppen werden über die Zahl vorhandener Risikofaktoren 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 zwei Risikofaktoren und die Gruppe mit hohem Risiko hat alle 3 Risikofaktoren gleichzeitig. Ansprechrate und mittlere Überlebenszeit nehmen mit zunehmender Zahl von Risikofaktoren ab. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin® behandelt werden.

Die Risikofaktoren werden folgendermaßen definiert:

- ECOG Ausgangswert für den Allgemeinzustand von ECOG 1 oder höher*)
- Zeitintervall von Primärdiagnose bis Proleukin®-Therapie < 24 Monate.
- mehr als zwei Metastasierungsorte, wobei Lunge, Knochen und „andere“ befallene Orte jeweils als ein Metastasierungsort gezählt werden.

*) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“.

15. Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die gebrauchsfertige Lösung ist im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (+2 bis +30 °C) 24 Stunden haltbar und die verdünnte Infusionslösung unter den gleichen Aufbewahrungsbedingungen über 48 Stunden.

Da das Präparat kein Konservierungsmittel enthält, sollte es jedoch so schnell wie möglich nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung verabreicht werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Das Präparat (Trockensubstanz) muß im Kühlschrank (+2 bis +8 °C) aufbewahrt/gelagert werden. Die gebrauchsfertige und die verdünnte Infusionslösung kann im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (+2 bis +30 °C) aufbewahrt werden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Trockensubstanz

Originalpackung:

1 und 10 Injektionsflasche(n) mit (je) 52,5 mg Trockensubstanz.

18. Stand der Information

Dezember 1994

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Chiron GmbH
Am Schimmersfeld 5
40880 Ratingen

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

Fachinfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf