Proleukin 18 x 10^6 IE-Pulver zur Herstellung einer Injektions- 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 x 10^6 IE (1,1 mg) Aldesleukin.

Jede Durchstechflasche Proleukin Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 22 x 10^6 IE Aldesleukin. Aldesleukin wird mittels rekombinanter DNA Technologie unter Verwendung eines Escherichia coli Stammes, der eine genetisch manipulierte Variante des menschlichen Interleukin-2 (IL-2) Gens enthält, hergestellt.

Proleukin enthält weniger als 23 mg Natrium pro 1 ml, daher ist es nahezu „natriumfrei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Das Pulver ist steril, weiß und lyophilisiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

Risikofaktoren, assoziert mit reduziertem Ansprechen und mittlerer Überlebenszeit sind:

– Ein Allgemeinzustand ECOG* 1 oder mehr.
– Metastatischer Befall in mehr als einem Organ
– Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Diagnose des primären Tumors und Indikationsstellung zur Proleukin-Therapie.

*) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status: 0 = normale Aktivität, 1 = Symptome, jedoch gehfähig, 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 behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Proleukin muss intravenös als kontinuierliche Infusion oder subkutan (s.c.) injiziert werden. Folgendes Dosierungsschema wird bei Erwachsenen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom empfohlen.

Kontinuierliche intravenöse Infusion:

Pro Tag werden 18 x 10^6 IE pro m^2 als kontinuierliche Infusion über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben, gefolgt von 2-6 Tagen ohne Proleukin-Therapie, weiteren 5 Tagen mit intravenös Proleukin als kontinuierliche Infusion und 3 Wochen ohne Proleukin-Therapie. Dieser Behandlungsablauf entspricht einem kompletten Induktionszyklus. Nach einer dreiwöchigen Therapiepause des ersten Therapiezyklusses sollte ein zweiter Induktionszyklus gegeben werden.

Erhaltungsdosis: Bis zu vier Erhaltungszyklen (18 x 10^6 IE pro m^2 als Dauerinfusion über fünf Tage) können in vierwöchigen Intervallen solchen Patienten verabreicht werden, die auf die Therapie ansprechen oder einen Stillstand der Erkrankung erreichen.

Subkutane Injektion (s.c.):

Pro Tag werden 18 x 10^6 IE zur subkutanen Injektion (s.c.) über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben, gefolgt von 2 Tagen ohne Proleukin-Therapie. Für die darauffolgenden 3 Wochen werden 18 x 10^6 IE s.c. an den Tagen 1 und 2 jeder Woche, gefolgt von 9 x 10^6 IE an den Tagen 3 bis 5, verabreicht. Die Tage 6 und 7 sind behandlungsfrei. Nach 1 Woche ohne Proleukin-Therapie sollte dieser 4wöchige Zyklus wiederholt werden.

Erhaltungsdosis: Derselbe Zyklus wie oben beschrieben, sollte bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, oder bei Patienten mit stabiler Erkrankung verabreicht werden.

Falls ein Patient dieses Behandlungsschema nicht toleriert, 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.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Proleukin bei Kindern und Jugendlichen ist noch nicht nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Die Therapie mit Proleukin ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

1. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
2. Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 2 oder mehr*.
3. 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 Diagnose des primären Tumors und Indikationsstellung zur Proleukin-Therapie.
4. Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter schwerer Herzkrankheit. Bei fraglichen Fällen sollte ein Belastungstest durchgeführt werden.
5. Patienten mit einer akuten Infektion, die antibiotische Behandlung erfordert.
6. Patienten mit einem Pa O_2 <60 mm Hg in Ruhe.
7. Patienten mit bestehendem schwerem Organleiden.
8. Patienten mit Metastasierung im zentralen Nervensystem (ZNS) oder mit Anfallsleiden, ausgenommen Patienten mit erfolgreich behandelter ZNS-Metastasierung (unauffällige Computertomographie (CT), stabiler neurologischer Status).

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

1. Patienten mit Leukozytenwerten <4.000/mm^3, Thrombozytenwerten <100.000/mm^3, 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 Autoimmunkrankheit.

*) ECOG: Siehe Abschnitt 4.1.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patientenauswahl
Siehe ebenfalls Abschnitt 4.3.
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 der Proleukin-Therapie haben. Die vier Risikogruppen werden nach der 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 zwei Risikofaktoren und die Gruppe mit hohem Risiko hat alle drei Risikofaktoren gleichzeitig. Ansprechrate und mittlere Überlebenszeit nehmen mit zunehmender Zahl von Risikofaktoren ab. Patienten mit allen drei Risikofaktoren dürfen nicht mit Proleukin behandelt werden.
Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerer Überlebenszeit führen, sind:

– Ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG* 1 oder mehr).
– Metastatischer Befall in mehr als einem Organ
  Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Diagnose des primären Tumors und Indikationsstellung zur Proleukin-Therapie.

Kapillarlecksyndrom
Die Verabreichung von Proleukin wurde mit dem Kapillarlecksyndrom (CLS – capillary leak syndrome) in Verbindung gebracht, das gekennzeichnet ist durch Verlust des Gefäßtonus und Extravasation von Plasmaproteinen und –flüssigkeit in den extravaskulären Raum. CLS führt zur Hypotonie, Tachykardie und verminderter Organdurchblutung. Es liegen Berichte über schwere CLS mit tödlichem Ausgang vor. Häufigkeit und Schweregrad sind niedriger nach subkutaner Verabreichung als nach intravenöser Infusion.
Dieses Kapillarlecksyndrom beginnt gewöhnlich innerhalb von Stunden nach Einleitung der Proleukin-Behandlung und das Auftreten klinischer Symptome (z.B. Hypotonie, Tachykardie, Dyspnoe, Lungenödem) wurde innerhalb von 2 bis 12 Stunden berichtet. Eine sorgfältige Überwachung des Kreislaufs und der respiratorischen Funktion ist vor allem bei Patienten erforderlich, die Proleukin intravenös erhalten (siehe Abschnitt „Laboruntersuchungen und klinische Tests“).
Bei einigen Patienten bessert sich die Hypotonie ohne Therapie. Bei anderen Patienten ist die vorsichtige Anwendung intravenöser Flüssigkeiten, erforderlich. In hartnäckigeren Fällen sind niedrig dosierte Catecholamine erforderlich, um den Blutdruck und die Organdurchblutung aufrecht zu erhalten. Eine längere Anwendung oder höhere Dosen von Catecholaminen können mit Herzrhythmusstörungen assoziiert sein.
Bei intravenöser Flüssigkeitsgabe müssen die möglichen Vorteile einer Vergrößerung des intravaskulären Volumens gegen das Risiko der Entstehung eines Lungenödems, eines Aszites, eines Pleura- oder Perikar-

dergusses infolge der erhöhten Kapillardurchlässigkeit sorgfältig abgewogen werden. Wenn diese Maßnahmen nicht erfolgreich sind, sollte die Behandlung mit Proleukin unterbrochen werden.

Autoimmunerkrankung

Proleukin kann zur Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunerkrankung führen und lebensbedrohliche Komplikationen verursachen. Die Aktivierung eines ruhenden Morbus Crohn wurde nach der Behandlung mit Proleukin berichtet.

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 Autoimmunphänomene angezeigt.

Effekte auf das zentrale Nervensystem

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

Proleukin kann bei Patienten mit klinisch unbemerkten oder unbehandelten ZNS-Metastasen zur Exazerbation der Krankheitssymptome führen. Vor Beginn einer Therapie mit Proleukin sollte bei allen Patienten eine sorgfältige Diagnostik und Behandlung von ZNS-Metastasen durchgeführt werden.

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

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Die Verabreichung von Proleukin führt zu einem reversiblen Anstieg von Lebertransaminasen, 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 verändert werden. Andere Arzneimittel mit bekanntermaßen nephrotoxischen oder hepatotoxischen Nebenwirkungen sollten nur äußerst vorsichtig eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine engmaschige Überwachung sollte bei allen Patienten mit vorbestehenden Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durchgeführt werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Proleukin darf nur unter Aufsicht eines mit der Behandlung mit Zytostatika erfahrenen Arztes verabreicht werden. Für die kontinuierliche intravenöse Infusion wird empfohlen, dass die Patienten in einem geeigneten Krankenhaus mit einer Intensivabteilung behandelt werden, wo die notwendigen klinischen- und Laboruntersuchungen durchgeführt werden können.

Die subkutane Behandlung kann ambulant durch qualifiziertes Pflegepersonal durchgeführt werden.

Bei schweren Nebenwirkungen ist die Dosierung gemäß dem Abschnitt 4.2 anzupassen. Es ist wichtig anzumerken, dass, obwohl Nebenwirkungen manchmal schwer und in seltenen Fällen lebensbedrohlich sind, sie doch normalerweise kontrolliert werden können und meist innerhalb von 1-2 Tagen nach Beendigung der Proleukin-Therapie zurückgehen. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Therapie sollte von Schwere und Spektrum aufgetretener Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.

Exsudation aus serösen Oberflächen

Proleukin kann Exsudationen aus serösen Oberflächen können durch die Verabreichung von Proleukin verstärken. Vor Beginn einer Proleukin-Behandlung sollten vorhandene Ergüsse behandelt werden, insbesondere 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-Therapie behandelt werden. Die mit einer Proleukin-Gabe einhergehenden toxischen Nebenwirkungen können durch gleichzeitig bestehende bakterielle Infektionen verstärkt werden.

Die Verabreichung von Proleukin kann mit einer verstärkten Inzidenz und/oder Schwere bakterieller Infektionen einhergehen, einschließlich Septikämie, bakterieller Endokarditis, septischer Thrombophlebitis, Peritonitis und Pneumonie. Dies wurde vor allem nach kontinuierlicher Dauerinfusion beobachtet. Mit Ausnahme von einigen auf Escherichia coli zurückzuführenden Fällen waren die Erreger Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis. Während der kontinuierlichen intravenösen Infusion von Proleukin wurden lokale Infektionen an der Katheterstelle mit zunehmender Häufigkeit und/oder Schwere berichtet. Patienten mit zentralen Zugängen sollten prophylaktisch mit Antibiotika behandelt werden. Bei Patienten mit subkutaner Behandlung sind Reaktionen an der Einstichstelle häufig und manchmal zeigen sich diese zusammen mit einer Nekrose. Diese Reaktion kann durch das Wechseln der Injektionsstellen vermindert werden.

Störungen des Glukosestoffwechsels

Während der Behandlung mit Proleukin 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 Verabreichung von Proleukin führt bei den meisten Patienten, die mit den empfohlenen Dosierungen behandelt werden, zu Fieber und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Während der Verabreichung von Pro-

leukin kann zur Senkung des Fiebers eine gleichzeitige Behandlung mit Paracetamol veranlasst werden. Gegebenenfalls ist Pethidin zu verabreichen, um den das Fieber begleitenden Schüttelfrost zu bekämpfen. Antiemetika und Antidiarrhoika können zur Behandlung von anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen angewendet werden. Manchen Patienten mit juckendem Hautausschlag nützt die gleichzeitige Verabreichung von Antihistaminen.

Laboruntersuchungen und klinische Tests: Zusätzlich zu den normalerweise für die Überwachung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erforderlichen Tests, werden vor Therapiebeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen folgende Laboruntersuchungen für alle Patienten unter Proleukin-Behandlung empfohlen:

– Hämatologische Routineuntersuchungen – einschließlich Leukozyten (mit Differentialblutbild und Thrombozytenzählung). Die Verabreichung von Proleukin kann Anämie und Thrombozytopenie verursachen.
– blutchemische Untersuchungen – einschließlich Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, Blutglukose, Nieren- und Leberfunktionstests. Patienten mit vorbestehenden Nieren- und 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 intravenös erhalten, sollte die Kreislauffunktion 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 ist nahezu „natriumfrei“, siehe Abschnitt 2.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Kombination mit Cisplatin, Vinblastin und Dacarbazin wurde über ein Tumor-Lyse-Syndrom mit tödlichem Ausgang berichtet. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen wird daher nicht empfohlen.

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

Daneben wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Proleukin und Interferon-alpha Exazerbation oder Auftreten einer Reihe von Autoimmunkrankheiten und entzündlichen Erkrankungen, darunter Immunglobulin A (IgA)-Glomerulonephritis mit Halbmondbildung, okulobulbäre Myasthenia gravis, entzündliche Arthritis, Thyroiditis, bullöses Pemphigoid und Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet. Als Richtlinie dürfen Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankung nicht mit Proleukin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Antihypertensive Mittel, wie z.B. Betablocker, können die von Proleukin verursachte Blutdrucksenkung potenzieren. Der Blutdruck muss daher überwacht werden.

Der renale oder hepatische Stoffwechsel oder die Ausscheidung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel kann durch Verabreichung von Proleukin verändert werden, weil die Verabreichung von Proleukin 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 kann das zentrale Nervensystem beeinflussen. Daher sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln möglich, die auf das zentrale Nervensystem wirken. Proleukin kann die Reaktion der Patienten auf psychotrope Arzneimittel verändern. Die Patienten müssen daher diesbezüglich beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Kontrastmitteln nach Proleukin-Gabe kann zu einem erneuten Auftreten 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. Es wird daher empfohlen keine Kontrastmittel innerhalb von 2 Wochen nach der Behandlung mit Proleukin anzuwenden.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Kombinationsbehandlungen mit sequentiellem hochdosiertem Proleukin und antineoplastischen Arzneimitteln 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen sollen geeignete Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine verlässlichen Daten über die Anwendung von Aldesleukin bei schwangeren Frauen.

Die tierexperimentellen Studien reichen nicht aus, um die Sicherheit in Hinblick auf Fortpflanzung, die embryonale oder foetale Entwicklung, den Schwangerschaftsverlauf und die peri- und postnatale Entwicklung zu bewerten. Proleukin zeigte embryoletale und maternaltoxische Wirkungen bei Ratten (siehe auch Abschnitt 5.3).

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Proleukin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen für den Patienten rechtfertigt die möglichen Gefahren in Hinblick auf den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Da die Möglichkeit des Auftretens schwerer Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen unbekannt ist, dürfen Mütter ihre Kinder während der Behandlung nicht stillen.

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

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

Die Patienten dürfen kein Fahrzeug lenken oder keine Maschinen bedienen, bis sie sich von den Nebenwirkungen erholt haben.

4.8 Nebenwirkungen

Frequenz und Schweregrad der Nebenwirkungen sind im Allgemeinen abhängig von dem angewandten Therapieschema, der Anwendungsart und der applizierten Dosis von Proleukin.

Die meisten Nebenwirkungen sind selbstlimitierend und können innerhalb von 1 – 2 Tagen nach Beendigung der Therapie vollständig zurückgehen. Die Rate an behandlungsbedingten Todesfällen bei den 255 Patienten mit metastasiertem RCC, die Proleukin als Monotherapie erhielten, betrug 4% (11/255). Nach subkutaner Behandlung verstarben weniger als 1 % der Patienten an den Nebenwirkungen der Behandlung.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden unter den Überschriften entsprechend der Häufigkeit aufgeführt, wobei entsprechend der folgenden Konvention die häufigsten zuerst aufgeführt werden: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis 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 Überwachung nach der Markteinführung für Proleukin berichtet:

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Atemwegsinfektionen, Sepsis
Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig:	Leukopenie, Koagulopathien, einschließlich disseminierter intravaskuläre Koagulation, Eosinophilie
Gelegentlich	Neutropenie
Selten:	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, neutropenisches Fieber
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Hypothyreose
Häufig:	Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Azidose, Hyperglykämie,Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hyperkaliämie, Dehydratation
Gelegentlich:	Hypoglykämie.
Selten:	Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Angst, Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit
Häufig:	Reizbarkeit, Agitiertheit, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	

Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Somnolenz
Häufig:	Neuropathie, Synkopen, Sprachstörungen, Verlust des Geschmackssinns, Lethargie
Gelegentlich:	Koma, Krämpfe, Paralyse, Myasthenie
Nicht bekannt:	Intrakranielle/zerebrale Hämorrhagie, zerebrovaskulärer Zwischenfall, Leukoenzephalopathie (siehe zusätzliche Information unterhalb der Tabelle)
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis
Selten :	Erkrankung des Sehnervs einschließlich Optikusneuritis
Herzerkrankungen	
Sehr häufig:	Tachykardie, Arrythmie, Brustschmerzen
Häufig:	Zyanose, vorübergehende EKG-Veränderungen, Myokardischämie, Palpitationen, kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Herzversagen
Gelegentlich:	Myokarditis, Kardiomyopathie, Herzstillstand, Perikardergus
Selten:	ventrikuläre Hypokinesie
Nicht bekannt:	Herztamponade
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	Phlebitis, Hypertonie
Gelegentlich:	Thrombose, Thrombophlebitis, Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Lungenödem, Pleuraergüsse, Hypoxie, Hämoptyse, Epistaxis, Nasenverstopfung, Rhinitis
Selten:	Lungenembolie, Schocklunge (Adult Respiratory Distress Syndrome)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis
Häufig:	Schluckbeschwerden, Dyspepsie, Obstipation, gastrointestinale Blutungen einschließlich rektaler Hämorrhagie, Hämatemesis, Aszites, Cheilitis, Gastritis
Gelegentlich:	Pankreatitis, Darmverschluss, gastrointestinale Perforation einschließlich Nekrose/Gangrän
Selten:	Aktivierung von stummem Morbus Crohn
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhung von Transaminasen, Erhöhung von alkalischer Phosphatase, Erhöhung der Laktatdehydrogenase, Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie oder Hepatosplenomagie
Selten:	Cholezystitis, Leberversagen mit tödlichem Ausgang
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Erythem und Ausschlag, exfoliative Dermatitis, Pruritus, Schwitzen
Häufig:	Haarausfall, Urtikaria
Gelegentlich:	Vitiligo, Quincke Ödem
Selten:	vesikobullöser Ausschlag, Steven-Johnson Syndrom
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Myalgie, Arthralgie.
Gelgentlich:	Myopathie, Myositis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Oligurie, Serum-Harnstoff erhöht, Serum-Kreatinin erhöht
Häufig:	Hämaturie, Nierenversagen, Anurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Schmerzen an der Injektionsstelle*, Entzündungen an der Injektionsstelle*, Fieber mit oder ohne Schüttelfrost, Unwohlsein und Müdigkeit, Schmerzen, Ödeme, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust
Häufig:	Mukositis, Verhärtungen an der Injektionsstelle, Hypothermie
Selten:	Nekrosen an der Injektionsstelle

Hinweise:

* Die Häufigkeit der Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerz und Entzündungen sind geringer nach kontinuierlicher intravenöser Infusion.

Leukoenzephalopathie

In der Literatur gibt es seltene Berichte einer Leukoenzephalopathie in Zusammenhang mit Proleukin, überwiegend bei Patienten, die wegen einer HIV-Infektion behandelt wurden.

In einigen Fällen haben andere Risikofaktoren wie opportunistische Infektionen, gleichzeitige Verabreichung von Interferonen sowie multiple Chemotherapie-Zyklen, vorgelegen, was die behandelte Population zu einem derartigen Ereignis prädisponieren kann.

Kapillarlecksyndrom (Capillary-Leak-Syndrom)
Arrhythmien (supraventrikulär und ventrikulär), Angina pectoris, Herzinfarkt, Ateminsuffizienz, die eine Intubation erfordert, gastrointestinale Blutungen oder Infarkt, Niereninsuffizienz, Ödem und veränderte Bewusstseinslage können auf ein Kapillarlecksyndrom (CLS) zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4.4). Häufigkeit und Schweregrad des Kapillarlecksyndrom sind niedriger nach subkutaner Verabreichung als nach kontinuierlicher intravenöser Dauerinfusion.
Schwerwiegende Manifestationen von Eosinophilie
Während der Behandlung entwickelten die meisten Patienten eine Lymphzytopenie und Eosinophilie, mit einer Lymphozytose innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Behandlung. Dies könnte auf den Mechanismus der Antitumoraktiviät von Proleukin zurückzuführen sein. Schwerwiegende Manifestationen von Eosinophilie wurden berichtet, die eine eosinophile Infiltration in Herz- und Lungen-Gewebe beinhalten.
Zerebrale Vaskulitis
Zerebrale Vaskulitis, isoliert vorkommend oder in Kombination mit anderen Manifestationen wurde berichtet. Kutane oder leukozytoplastische allergische Vasculitis wurde ebenfalls berichtet. Einige dieser Fälle sprachen auf Kortikosteroide an.
Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Interferon-alpha-Behandlung
Folgende unerwünschten Wirkungen wurden in selten Fällen bei gleichzeitiger Verabreichung 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 (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 lokale Reaktionen an der Katheterstelle, hauptsächlich nach i.v. Gabe, wurden berichtet (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- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Nach Verabreichung von Proleukin auftretende Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass diese Wirkungen 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 führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interleukine.
ATC-Code: L03A C01.
Proleukin wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanem Il-2, einem natürlich vorkommenden Interleukin, sind vergleichbar. Die in-vivo-Gabe von Proleukin verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte.
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.
Ältere Patienten
In den klinischen Studien mit Proleukin 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 an 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
Für IL-2 sind nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung von Aldesleukin an Patienten mit metasta-

sierendem Nierenzellkarzinom und metastasierendem malignen Melanom die pharmakokinetischen Parameter 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 Spitzenplasmaspiegel 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-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 α-Phase beträgt 13 Minuten und in der β-Phase 85 Minuten. Die α-Phase ist für 87% der Clearance nach Bolusinjektion verantwortlich. Die mittlere Eliminationsrate von Aldesleukin bei Krebspatienten beträgt 155 bis 420 ml/min. Die pharmakokinetischen Parameter aus einer aktuellen Studie, in der Proleukin 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 Aldesleukin in den Urin gelangt. Ein zweiter Eliminationsweg von IL-2 ist die rezeptorvermittelte Aufnahme. Dieser aktive Prozess wird durch eine permanente Behandlung induziert. Nach einer behandlungsfreien Phase zwischen den einzelnen Zyklen (9-16 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 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 behandelt wurden. Die klinische Signifikanz von Antikörpern gegen Aldesleukin ist unbekannt.

In einer aktuellen Studie wurde der Einfluss von IL2-Antikörpern nach einem Behandlungszyklus auf die Pharmakokinetik von Proleukin, das als 15-minütige i.v. Infusion Patienten mit MRCC oder metastasierendem Melanom verabreicht wurde, untersucht. In dieser Studie entwickelten 84,2% der Patienten IL2-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_{ss}) und die Eliminationshalbwertzeit ($t_{1/2}$) 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_{cr}) nahm nach wiederholten Dosen von IL-2 ab. Die Abnahme der CL_{cr} 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 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

Die tierexperimentellen Studien 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 Fruchtbarkeit, der frühen embryonalen Entwicklung sowie der prä- und postnatalen Entwicklung untersucht. In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten wurde bei Dosen, die bei den Muttertieren toxisch waren auch eine 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 (E421)
Natriumdodecylsulfat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Einstellung)
Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Einstellung)

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 darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Es wird empfohlen, dass keine Filterung des Proleukins eingeschaltet wird, da Bioassays einen signifikanten Verlust von Aldesleukin durch Filtration aufzeigten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Rekonstitution: 24 Stunden.
Verdünntes Proleukin muss innerhalb von 48 Stunden nach Zubereitung (einschließlich Infusionszeit) verbraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Es konnte gezeigt werden, dass Proleukin nach der Rekonstitution und Verdünnung gemäß den Anweisungen bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank (2°C - 30°C) bis zu 48 Stunden chemisch und physikalisch stabil bleibt.
Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, obliegt die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 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 wird geliefert in 5 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas (Typ I) zum Einmalgebrauch mit einem synthetischen Gummistopfen.
Das Präparat wird in Schachteln mit 1 oder 10 Durchstechflaschen geliefert.
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 - Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung :
Die Rekonstitution der Durchstechflaschen (die 22 x 10^6 IE Aldesleukin enthalten) soll mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke durchgeführt werden. Nach Rekonstitution enthält die Lösung 18 Millionen IE pro Milliliter. Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von 7,5 (Bereich 7,2 – 7,8).
Injizieren Sie 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke in die Proleukin-Durchstechflasche unter Verwendung steriler Injektionsspritzen und steriler Injektionsnadeln. Spritzen Sie das Wasser für Injektionszwecke gegen die Wand der Durchstechflasche, damit eine starke Schaumbildung vermieden wird. Danach die Durchstechflasche leicht schwenken, um eine vollständige Lösung des Pulvers zu erreichen. Nicht schütteln. Danach kann die geeignete Dosis mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und subkutan injiziert oder zur kontinuierlichen intravenösen Infusion verdünnt werden.
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 gelb sein.
Das Präparat muss vor Verabreichung auf Raumtemperatur erwärmt werden.
Anweisung zur Verdünnung für die kontinuierliche intravenöse Infusion:
Die gesamte Tagesdosis von rekonstituiertem Aldesleukin muss nach Bedarf in bis zu 500 ml einer 5% Glucoselösung (50 mg/ml), die 1 mg/ml (0,1%) Humanalbumin enthält, verdünnt werden und über 24 Stunden infundiert werden.
***Reihenfolge des Hinzufügens*:** Humanalbumin muss vor Zugabe des rekonstituierten Aldesleukins zur

Glucoselösung gegeben und mit ihr vermischt werden. Das Humanalbumin wird zum Schutz vor Verlust der Bioaktivität benötigt.
Nur für den Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung, die Durchstechflasche und die für die rekonstituierte Lösung verwendete Spritze sind entsprechend den nationalen Anforderungen für bio-gefährlichen Abfall zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–22475

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31. März 1998 / 1. Dezember 2009

10. Stand der Information

November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.