

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLEUKIN 18 x 10<sup>6</sup> IU/ml i.v. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti için toz

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Aldeslökün 18 x 10<sup>6</sup> IU/ml (1,1 mg/ml)

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

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum dodesil sülfat ~ 216 µg

Sodyum dihidrojen fosfat ~ 0.20 mg

Disodyum hidrojen fosfat ~ 1.07 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk ya da infüzyonluk çözelti için toz içeren steril flakon

Flakonlar, beyaz renkte ve liyofilize toz içerir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

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

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Sürekli intravenöz infüzyon:

5 gün süreyle sürekli infüzyon şeklinde 24 saatte m<sup>2</sup> başına 18 x 10<sup>6</sup> IU (1 mg), bundan sonraki 2-6 gün ilaçsız geçirilir, daha sonra 5 gün daha sürekli infüzyon şeklinde i.v. PROLEUKIN verilir ve ilaçsız 3 hafta geçirilir. Bu, bir indüksiyon siklusunu oluşturur. Birinci siklusun 3 haftalık bekleme döneminden sonra ikinci bir indüksiyon siklusu verilmelidir.

İdame: Yanıt veren hastalarda veya hastalığı stabilize olan hastalarda, 4 haftalık aralıklarla dört adede kadar idame siklusu (5 gün süreyle sürekli infüzyon şeklinde 24 saatte m<sup>2</sup> başına 18 x 10<sup>6</sup> IU) uygulanabilir.

**Subkütan enjeksiyon:**

5 gün boyunca her gün, subkütan (s.c.) enjeksiyon şeklinde 18 x 10<sup>6</sup> IU'yu, 2 günlük dinlenme süresi takip eder. Takip eden 3 hafta boyunca, her haftanın 1. ve 2. günlerinde s.c. uygulanan 18 x 10<sup>6</sup> IU'yu, 3-5. günlerde 9 x 10<sup>6</sup> IU takip eder. 6 ve 7. günlerde tedavi uygulanmaz. 1 haftalık dinlenmeden sonra, 4 haftalık döngü tekrar edilmelidir.

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

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

**Uygulama şekli:**

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

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

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

Daha önceden renal disfonksiyonu olan hastalar yakından izlenmelidirler.

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

**Karaciğer yetmezliği:**

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

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

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

PROLEUKIN'in çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

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

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

PROLEUKIN tedavisi aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bulunan hastalar
- ECOG\* performans durumu  $\geq 2$  olan hastalar
- Yanıt oranı ve medyan sağkalım azalması ile ilişkili üç risk faktörüne sahip hastalar. Bu risk faktörleri ECOG\* performans durumunun  $\geq 1$  olması; birden fazla organda metastatik hastalık; primer tümörün ilk tanısı ile hastanın aldeslöklin tedavisi için değerlendirilme zamanı arasında 24 aydan az olması.
- Ciddi kardiyak hastalıkla ilgili kanıtlar veya anlamlı bir öyküsü bulunan hastalar. Şüpheli vakalarda bir stres testi yapılmalıdır.
- Antibiyotik tedavisi gerektiren ciddi aktif enfeksiyonlu hastalar
- Dinlenme sırasında  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg olan hastalar
- Daha önceden ciddi majör organ disfonksiyonu olan hastalar
- Beyin metastazları başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olan (negatif bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), nörolojik açıdan stabil) hastalar hariç, merkezi sinir sistemi (MSS) metastazı veya konvülsiyonları olan hastalar

Yukarıdaki bilgilere ilaveten, aşağıdaki hastalara da uygulanmaması tavsiye edilir:

- Lökositi  $< 4000/\text{mm}^3$ , trombosit  $< 100.000/\text{mm}^3$  ve hematokriti (HCT)  $< \%30$  olan hastalar
- Serum bilirubini ve kreatinini normalin dışında olan hastalar
- Organ allograftları olan hastalar
- Kortikosteroid gerektirebilecek hastalar
- Daha önceden oto-immün hastalığı olan hastalar

\*ECOG: "4.1 Terapötik endikasyonlar" bölümüne bakınız.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

### Hastaların taranması

"4.3. Kontrendikasyonlar" bölümüne de bakınız.

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

Azalan yanıt oranı ve ortalama sağkalıma bağlı risk faktörleri şunlardır:

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

### Kapiller sızıntı sendromu

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

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

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

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

### Otoimmün hastalıklar

PROLEUKIN önceden mevcut otoimmün hastalıkları alevlendirerek, hayati komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Sessiz dönemde Crohn hastalığı bulunan bazı vakalarda PROLEUKIN tedavisini takiben hastalığın alevlendiği bildirilmiştir.

İnterleukin-2 ile ilişkili otoimmün tabloların geliştiği hastaların tümünde eski bir otoimmün hastalık hikayesi bulunmadığından, tiroid anomalileri ve diğer potansiyel otoimmün tablolar için dikkatli olunması ve hastaların bu açıdan izlenmesi önerilmektedir.

### Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkiler

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

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

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

### Böbrek/karaciğer yetmezliği

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

### Kullanım önlemleri

PROLEUKIN, yalnızca kanser kemoterapötik ajanlarda deneyimli bir hekim gözetiminde kullanılmalıdır. Sürekli intravenöz infüzyon uygulanan hastaların, ilgili klinik ve laboratuvar parametrelerinin izlenebilmesi için yoğun bakım ünitesine sahip uzmanlaşmış bir birime yatırılması önerilir. Subkütan tedavi kalifiye sağlık uzmanları tarafından ayakta tedavi olarak uygulanabilir.

Ciddi advers olaylar ortaya çıkarsa, dozaj bölüm 4.2'ye göre değiştirilmelidir. Bazen ciddi veya nadiren yaşamı tehdit eden olumsuzluklara rağmen advers etkilerin yönetilebilir olduğunu ve her zaman olmasa da genellikle PROLEUKIN tedavisinin kesilmesinin 1 veya 2 gün içinde sonuçlandığını belirtmek önemlidir. Tedaviyi sürdürme kararı, klinik toksisitenin şiddetine ve spektrumuna dayanmalıdır.

### Seröz yüzeylelerden efüzyon oluşumu

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

### Enfeksiyonlar

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

PROLEUKIN uygulaması, septisemi, bakteriyel endokardit, septik tromboflebit, peritonit ve pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonların insidansı ve/veya şiddetinde artışa neden olabilir. Bu durum başlıca intravenöz uygulamadan sonra bildirilmiştir. Escherichia coli'ye bağlı birkaç idrar yolları enfeksiyonu vakası hariç, neden olan organizmalar Staphylococcus aureus veya Staphylococcus epidermidis'tir. Sürekli intravenöz PROLEUKIN infüzyonu sırasında, lokal kateter

bölgesi enfeksiyonu insidansı ve/veya şiddetinde artma bildirilmiştir. Merkezi kateterler takılı olan hastalar profilaktik olarak antibiyotiklerle tedavi edilmelidirler. Subkütan tedavi gören hastalarda, bazen nekrozun eşlik ettiği enjeksiyon bölgesi enfeksiyonları yaygındır. Etkiler, vücut üzerinde enjeksiyon bölgesi değiştirilerek azaltılabilir.

#### Glukoz metabolizması bozuklukları

PROLEUKIN ile tedavi esnasında glukoz metabolizmasında bozukluklar meydana gelebilmektedir. Kan glukozu izlenmelidir; önceden diyabet hastalığı olan hastalara özel olarak dikkat edilmelidir.

#### İlaç uygulanması

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

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

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

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

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

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

Şiddetli rabdomiyoliz ve miyokart enfarktüsü, miyokardit dahil miyokart hasarı ve ventriküler hipokinezinin, eşzamanlı olarak PROLEUKIN (intravenöz) ve interferon-alfa alan hastalarda artmış olduğu görülmektedir.

Ayrıca, interferon-alfa ve PROLEUKIN'in bir arada kullanımını takiben, kresentik immünoglobulin A (IgA) glomerülo nefrit, okülobulber myastenia gravis, enflamatuvar artrit, tiroidit, büllöz pemfigoid ve Stevens Johnson sendromu dahil bir dizi otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların şiddetlendiği ya da ilk kez ortaya çıktığı gözlenmiştir. Önceden mevcut bir otoimmün hastalığı olan hastaların PROLEUKIN ile tedavi edilmemesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

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

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

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

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

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

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

### **Gebelik dönemi**

Gebelerdeki kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

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

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROLEUKIN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

### **Laktasyon dönemi**

Aldeslökünün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PROLEUKIN merkezi sinir sistemini etkileyebilir. PROLEUKIN tedavisi sırasında halüsinasyon, somnolans, senkop ve konvülsiyon ortaya çıkabilir ve hastanın araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

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

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu, sepsis

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın: Lökopeni, yaygın intravasküler koagülasyon dahil koagulopati, eozinofili

Yaygın olmayan: Nötropeni

Seyrek: Agranulositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, nötropenik ateş

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Anafilaksi

### **Endokrin hastalıkları**

Çok yaygın: Hipotiroidizm

Yaygın: Hipertiroidizm

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi

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

Yaygın olmayan: Hipoglisemi

Seyrek: Diabetes mellitus

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: Anksiyete, konfüzyon, depresyon, uyuyamama

Yaygın: İrritabilite, ajitasyon, halüsinasyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

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

Yaygın olmayan: Koma, konvulsiyonlar, paraliz, miyasteni

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

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Konjonktivit

Seyrek: Optik nevriti de içeren optik sinir bozuklukları

### **Kardiyak hastalıklar**

Çok yaygın: Taşikardi, aritmi, göğüs ağrısı

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

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

Seyrek: Ventriküler hipokinezi

Bilinmiyor: Kardiyak tamponad

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Flebit, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Tromboz, tromboflebit, hemoraji

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Dispne, öksürük

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

Seyrek: Pulmoner emboli, erişkin respiratuvar distress sendromu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

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

Seyrek: Sessiz Crohn hastalığının aktivasyonu

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Karaciğer transaminazları ve alkalen fosfatazda yükselme, laktik dehidrojenazda artış, hiperbilirubinemi, hepatomegali ya da hepatosplenomegali

Seyrek: Kolesistit, ölümle sonuçlanan karaciğer yetmezliği

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

Yaygın: Alopesi, ürtiker

Yaygın olmayan: Vitiligo, Quincke ödemi

Seyrek: Vezikülobüllöz döküntü, Stevens-Johnson sendromu

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Miyalji, artralji

Yaygın olmayan: Miyopati, miyozit

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

Yaygın: Hematüri, böbrek yetmezliği, anüri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

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

Yaygın: Mukozit, enjeksiyon bölgesinde nodül, hipotermi

Seyrek: Enjeksiyon bölgesi nekrozu

\* Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, bölgede ağrı ve enflamasyon sıklığı sürekli intravenöz infüzyon uygulaması sonrasında azalır.

### Lökoensefalopati

Literatürde PROLEUKIN ile ilişkili bildirilen seyrek lökoensefalopati vakalarının çoğu, HIV enfeksiyonu tedavisi gören hastalardadır. Bazı durumlarda fırsatçı enfeksiyonlar, interferonların birlikte kullanılması ve çoklu kemoterapi tedavisi gibi risk faktörleri tedavi uygulanan popülasyonu bu olaya yatkın kılacak faktörlerdendir.

### Kapiller sızıntı sendromu

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

### Şiddetli eozinofili belirtileri

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

### Serebral vaskülit

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

### Eşzamanlı interferon alfa tedavisi ile advers reaksiyonlar

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

### Bakteriyel enfeksiyon

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik Özellikler**

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

ATC kodu: L03AC01

PROLEUKIN, immün cevabının düzenleyicisi olarak görev yapar. Aldeslökinin ve doğal olarak oluşan bir lenfokin olan doğal insan IL-2'sinin biyolojik aktivitesi benzerdir. Hayvanlarda ve insanlarda *in-vivo* PROLEUKIN uygulaması doza bağlı olarak çoklu immüнологik etkiye yol açmaktadır. Murin tümör modellerinde aldeslökin uygulamasının, tümör büyümesini ve sıçramasını azalttığı gösterilmiştir. Aldeslökin ile sağlanan immüностimülasyonun kesin olarak hangi mekanizma ile antitümör etkililiği sağladığı henüz bilinmemektedir.

#### **5.2. Farmakokinetik Özellikler**

Metastatik renal hücreli karsinoma ve metastatik malign melanom hastalarında aldeslökinin intravenöz veya subkutan uygulanmasını takiben IL-2'nin farmakokinetik parametreleri aşağıdaki gibidir:

##### Emilim ve dağılım

Aldeslökinin farmakokinetik profili kısa bir intravenöz infüzyon ardından plazma konsantrasyonunun yükselmesi ve hızla ekstravasküler alana dağılması ile karakterizedir.

Subkutan uygulama ardından tepe serum düzeyine 2 - 6 saatte ulaşılır.

Subkutanöz aldeslökinin mutlak biyoyararlanımı % 31-47 arasında değişir.

Sürekli bir intravenöz infüzyonu -sabit ve sürekli intravenöz infüzyonu- takiben azalan aldeslökin uygulamaları sırasında IL-2 için ortalama  $t_{max}$  sırasıyla 11 saat ve 4,4 saattir. Subkutanöz uygulamayı takiben görülen serum seviyeleri ile karşılaştırıldığında, sürekli bir intravenöz

infüzyonu -sabit ve sürekli intravenöz infüzyonu- takiben azalan aldeslökin uygulamaları sırasında gözlenen serum seviyeleri sırasıyla 3,20 ve 1,95 kat daha yüksektir.

İntravenöz uygulamayı takiben gözlemlenen aldeslökin serum seviyeleri PROLEUKIN dozu ile orantılıdır.

### Biyotransformasyon ve eliminasyon

İnsanlarda kısa intravenöz (bolus) uygulama ardından aldeslökinin serum yarılanma ömrü ikili faz sahiptir. Alfa fazındaki yarı ömür 13 dakika ve beta fazındaki yarı ömür 85 dakikadır. Alfa fazı bolus enjeksiyonu ardından klerensin %87'sinden sorumludur. Kanser hastalarında PROLEUKIN'in ortalama klerensi 155 - 420 ml/dak.'dır. Metastatik renal hücreli karsinom hastalarına intravenöz PROLEUKIN uygulanarak yakın zamanda yapılmış bir çalışmanın farmakokinetik parametre sonuçları önceki çalışmalarla karşılaştırılabilir bulunmuştur; ortalama klerens 243,2 - 346,3 ml/dak. ve terminal yarı ömür ( $t_{1/2}$ ) 100,4 - 123,9 dakikadır.

Subkutan kinetiği bir kompartımanlı bir model ile tanımlanabilir. IL-2 emilim yarı ömrü 45 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 3-5 saattir. İntravenöz uygulamaya göre daha uzun yarı ömür muhtemelen plazma eliminasyon fazında subkutan enjeksiyon yerinden sürekli IL-2 emilmesi sonucudur.

Hayvanlarda rekombinant IL-2 (rIL-2) için majör klerens yolu böbreklerdir; enjekte edilen dozun çoğu böbreklerde metabolize olur ve idrarda biyolojik olarak aktif aldeslökin bulunmaz. İkinci bir eliminasyon yolağı reseptör kaynaklı geri alımdır. Bu aktif işlem kronik doz sonrası ortaya çıkar. Doz siklusları arasında aldeslökin kullanılmayan bir periyot (9-16 gün) ardından IL-2 klerensi orijinal değerlerine geri döner.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Veri bulunmamaktadır.

### İmmünojenite

8 saat ara ile PROLEUKIN rejimi uygulanan 77 metastatik renal hücreli karsinom (MRCC) hastasının 57'sinde (%74) nötralize edici olmayan anti-aldeslökin antikor titrasyonu düşük bulunmuştur. Bu hasta grubunda nötralize edici antikor saptanmamıştır fakat çeşitli şema ve dozlarda i.v. PROLEUKIN uygulanan hastalarda 1/106 (<%1) oranında saptanmıştır. Anti-Aldeslökin antikorlarının klinik anlamlı bilinmemektedir.

Yakında yürütülen bir çalışmada MRCC hastalarında 15 dakikalık i.v. infüzyon ile uygulanan PROLEUKIN'in farmakokinetiğine anti-IL2 antikorlarının etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların % 84,2'si anti-IL2 antikoru geliştirmiştir. Bir siklus tedavisi ardından anti-IL-2 antikoru oluşumu MRCC hastalarında aldeslökin maruziyetinde azalmaya yol açmamıştır. Özet olarak, 1 ve 2. siklustaki kararlı durum konsantrasyonları ( $C_{ss}$ ) ve eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) anti-aldeslökin antikorları olan hastalarda karşılaştırılabilir bulunmuştur.

### Böbrek yetmezliği

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

### Geriatrik popülasyon

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

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tekrarlanan doz toksisitesi ve yerel toleransa ilişkin hayvanlarla ilgili veriler, kısa ürün bilgisinin diğer bölümlerinde daha önce bahsedilenlere herhangi bir bilgi eklememektedir. Aldeslöklin fertilité, erken embriyonik gelişim ve prenatal/postnatal gelişim üzerindeki etkileri açısından değerlendirilmemiştir. Sıçanlarda yürütülen çalışmalar maternal toksisite geliştiginde embriyoletalite göstermiştir. Sıçanlarda teratojenite gözlenmemiştir.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Sodyum dodesil sülfat

Sodyum dihidrojen fosfat

Disodyum hidrojen fosfat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Tavsiye edilenin dışındaki sulandırma ve seyreltme işlemleri biyoaktivitenin yetersiz olmasına ve/veya biyolojik olarak inaktif protein oluşumuna neden olabilir.

Enjeksiyon için bakteriyostatik su veya %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonunun kullanılmasından, agregasyon artışı nedeniyle kaçınılmalıdır.

PROLEUKIN bölüm 6.6'da belirtilen ilaçlar dışında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

PROLEUKIN verilirken set içi filtreler bulunan uygulama setleri veya araçlarının kullanılmaması tavsiye edilir. Biyolojik tainler, filtreler kullanıldığında aldeslöklinde anlamlı bir kayıp olduğunu göstermişlerdir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

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

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

Not: Ürünümüz antimikrobiyal koruyucu içermez.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, kauçuk tıpalı, metal kapşonlu cam flakon, 1 adet.

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

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

#### PROLEUKIN enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozunun sulandırılması:

PROLEUKIN çözelti için toz (22 milyon IU aldeslökin içeren), 1,2 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra, elde edilen çözelti mililitre başına 18 milyon IU aldeslökin içerir. Sulandırılan çözelti, 7,5 değerinde pH'ya sahiptir (aralık 7,2-7,8).

Sterilize edilmiş enjeksiyon şırıngası ve enjeksiyon iğnesi kullanılarak, 1,2 ml enjeksiyonluk su, PROLEUKIN flakonuna enjekte edilir. Çözücü, aşırı köpürmeden kaçınmak için flakonun kenarından akıtılmalıdır. Tozun tamamen çözünmesini sağlamak üzere yavaşça karıştırılır. Çalkalanmamalıdır. Uygun doz, steril enjeksiyon şırıngası ile çekilip subkutan olarak enjekte edilebilir veya sürekli intravenöz infüzyon için seyreltilebilir.

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

Ürün, uygulamadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.

#### Sürekli intravenöz infüzyon için seyreltme talimatları:

Sulandırılan aldeslökinin toplam günlük dozu, infüzyon 1 mg/ml (% 0,1) insan albümini içeren, 50 mg/ml (% 5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile gerektiği gibi 500 ml'ye kadar seyreltilmeli ve 24 saatlik süre içinde infüzyon yapılmalıdır.

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

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

İmha:

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık / Beykoz / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

124/37

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**