

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Proleukin 18 x 10⁶ IE
Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie met 1,2 ml water voor injecties volgens de instructies (zie rubriek 6.6) bevat de oplossing 18 x 10⁶ IE (1,1 mg) aldesleukine per ml.

Elke flacon Proleukin poeder voor oplossing voor injectie of infusie bevat 22 x 10⁶ IE aldesleukine.

Aldesleukine wordt bereid met behulp van recombinant DNA-technologie, gebruikmakend van een *Escherichia coli* stam die het - door middel van genetische manipulatie gemodificeerd - humaan interleukine-2 (IL-2) gen bevat.

Proleukin bevat minder dan 23 mg natrium per 1 ml en kan als 'natrium-vrij' worden beschouwd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.
Het poeder is steriel, wit en gevriesdroogd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Risicofactoren geassocieerd met een verlaagde respons en een kortere mediane overlevingsduur zijn:

- Een performance status van ECOG* 1 of hoger.
- Meer dan één orgaan met metastases.
- Een periode van minder dan 24 maanden tussen het tijdstip van de diagnose van de primaire tumor en het tijdstip van aanmelding voor Proleukin therapie.

*) ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) performance status: 0=normale activiteit, 1=symptomen, maar ambulante, 2=minder dan 50% van de tijd in bed, 3=meer dan 50% van de tijd in bed, beperkte zelfzorg; 4 = volledig invalide, geen zelfzorg.

De respons en de mediane overlevingsduur nemen af naarmate het aantal aanwezige risicofactoren toeneemt. Patiënten bij wie alle drie de risicofactoren aanwezig zijn, dienen niet met Proleukin te worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Proleukin wordt intraveneus als continu infuus of als subcutane injectie (s.c.) toegediend.

Het onderstaande doseringsschema wordt aanbevolen voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Continu intraveneus infuus

18 x 10⁶ IE per m² per 24 uur toegediend als een continu infuus gedurende 5 dagen, gevolgd door 2-6 dagen zonder Proleukin therapie, opnieuw 5 dagen als continu intraveneus infuus en vervolgens 3 weken zonder Proleukin therapie. Dit vertegenwoordigt één inductiecyclus. Na de periode van 3 weken zonder Proleukin therapie van de eerste cyclus dient een tweede inductiecyclus te worden gegeven.

Onderhoudsdosering: aan patiënten in remissie of met stabilisatie van de ziekte maximaal 4 onderhoudscycli (18 x 10⁶ IE/m² als continu infuus gedurende 5 dagen) worden gegeven met tussenpozen van 4 weken.

Subcutane injectie (s.c.)

18 x 10⁶ IE per dag als subcutane injectie toegediend gedurende 5 dagen, gevolgd door 2 dagen zonder Proleukin therapie. In de daarop volgende 3 weken 18 x 10⁶ IE subcutaan per dag toegediend op dag 1 en 2 van elke week en 9 x 10⁶ IE op de dagen 3 t/m 5. Op dag 6 en 7 wordt geen behandeling gegeven. Na een week zonder Proleukin therapie dient deze 4-weekse cyclus te worden herhaald.

Onderhoudsdosering: Dezelfde cyclus als hierboven beschreven kunnen worden gegeven aan patiënten in remissie of met stabilisering van de ziekte.

Indien een patiënt het aangegeven doseringsschema niet tolereert, dient de dosis verlaagd of de toediening gestopt te worden, totdat de bijwerkingen tot een acceptabel niveau zijn afgenomen. De invloed van dosisverlagingen op het therapeutisch effect en de mediane overleving is niet bekend.

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van Proleukin te evalueren bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd om de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid van Proleukin te evalueren in geriatrische patiënten ten opzichte van jongere patiënten. Aan klinische studies met Proleukin nam een erg klein aantal patiënten van 65 jaar en ouder deel. Artsen dienen voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van Proleukin aan geriatrische patiënten aangezien afname van de nier- en leverfunctie kan optreden met toenemende leeftijd. Daarom kunnen oudere patiënten gevoeliger zijn voor de bijwerkingen van Proleukin.

Pediatrische patiënten

De effectiviteit en de veiligheid van Proleukin bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Proleukin is gecontraïndiceerd bij de volgende patiënten:

1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
2. Patiënten met een performance status van ECOG $\geq 2^*$.
3. Patiënten met gelijktijdig een performance status van ECOG 1 of hoger^{*)} en meer dan 1 orgaan met metastases en een periode van minder dan 24 maanden tussen de diagnose van de primaire tumor en aanmelding voor Proleukin behandeling.
4. Patiënten met een voorgeschiedenis van of lijdend aan ernstige cardiovasculaire aandoeningen. In twijfelgevallen dient een stress-test uitgevoerd te worden.
5. Patiënten met een actieve infectie die behandeling met antibiotica vereist.
6. Patiënten met een PaO₂ < 60 mm Hg in rust.
7. Patiënten met reeds aanwezige, ernstige orgaanstoornissen.
8. Patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) of toevallen, met uitzondering van patiënten met succesvol behandelde hersenmetastasen (negatieve computertomografie (CT), neurologisch stabiel).

Bovendien wordt aangeraden de volgende patiënten niet te behandelen:

1. Patiënten met leukocyten < 4.000/mm³; bloedplaatjes < 100.000/mm³; hematocriet (HCT) < 30%.
2. Patiënten met serumbilirubine en -creatinine buiten de normaalwaarden.

3. Patiënten die in het verleden orgaantransplantaties hebben ondergaan.
4. Patiënten die waarschijnlijk behandeling met corticosteroïden nodig hebben.
5. Patiënten lijdend aan een auto-immuunziekte.

*) ECOG: zie onder rubriek 4.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten screening

Zie ook rubriek 4.3.

Klinische studies hebben aangetoond dat patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom kunnen worden ingedeeld in 4 duidelijk te onderscheiden risicogroepen, elk met een verschillende prognose voor de overleving en, tot op zekere hoogte, de respons na Proleukin therapie. De 4 risicogroepen worden gedefinieerd door het aantal risicofactoren zoals vermeld in rubriek 4.1 en 4.3, dat aanwezig is bij de aanvang van de behandeling: in de zeer lage risicogroep zijn geen risicofactoren aanwezig, in de lage risicogroep één risicofactor, in de middengroep elke combinatie van 2 risicofactoren en in de hoge risicogroep zijn 3 risicofactoren gelijktijdig aanwezig. De respons en de mediane overlevingsduur nemen af naarmate het aantal aanwezige risicofactoren toeneemt. Patiënten bij wie alle drie de risicofactoren aanwezig zijn dienen niet met Proleukin te worden behandeld.

Risicofactoren geassocieerd met een verlaagde respons en een kortere mediane overlevingsduur zijn:

- Een performance status van ECOG 1 of hoger.
- Meer dan één orgaan met metastases.
- Een periode van minder dan 24 maanden tussen het tijdstip van de diagnose van de primaire tumor en het tijdstip van aanmelding voor Proleukin therapie.

Capillaireleksyndroom

Proleukin toediening is in verband gebracht met capillaireleksyndroom (CLS), dat gekenmerkt wordt door een verminderde vaattonus en extravasatie van plasma-eiwitten en vloeistof in de extravasculaire ruimte. CLS veroorzaakt hypotensie, tachycardie en een verminderde perfusie van de organen. Ernstig CLS met de dood tot gevolg is gemeld. De frequentie en de ernst zijn lager na subcutane toediening dan bij intraveneuze infusie.

CLS begint gewoonlijk binnen enkele uren na de start van de behandeling met Proleukin en klinische verschijnselen (bv. hypotensie, tachycardie, dyspneu en longoedeem) worden gerapporteerd na 2 tot 12 uur. Een zorgvuldige controle van de bloedsomloop en de ademhaling is nodig in het bijzonder voor patiënten die Proleukin intraveneus krijgen toegediend (zie rubriek laboratorium-en klinische tests).

Bij sommige patiënten verdwijnt de hypotensie zonder verdere behandeling, in andere gevallen is zorgvuldige intraveneuze toediening van vocht noodzakelijk. In meer hardnekkige gevallen, is een lage dosering van catecholamines noodzakelijk om de bloeddruk en orgaanperfusie te onderhouden. Aanhoudend gebruik of hogere doseringen van catecholamines kan worden geassocieerd met hartritmestoornissen.

Indien intraveneuze vloeistoffen worden toegediend, dienen de mogelijke voordelen van vergroting van het intravasculaire volume zorgvuldig te worden afgewogen tegen het risico van longoedeem, ascites, pleurale- of pericardiale effusie als gevolg van capillaire lekkage. Wanneer deze maatregelen niet effectief zijn dient de Proleukin behandeling te worden onderbroken.

Auto-immuunziekte

Proleukin kan een reeds aanwezige auto-immuunziekte verergeren, mogelijk leidend tot levensbedreigende complicaties. Activering van latente ziekte van Crohn is gemeld na behandeling met Proleukin.

Omdat niet alle patiënten die IL-2-gerelateerde auto-immuun verschijnselen ontwikkelen een voorgeschiedenis van een auto-immuunziekte hadden, is oplettendheid en nauwgezette controle op

afwijkingen van de schildklierfunctie of op andere mogelijke symptomen van auto-immuniteit geïndiceerd.

Centrale zenuwstelsel effecten

De toediening van Proleukin dient te worden gestaakt bij patiënten die ernstige lethargie of slaperigheid vertonen. Voortzetting van de behandeling kan leiden tot coma.

Proleukin kan ziektesymptomen verergeren bij patiënten met klinisch niet onderkende of onbehandelde centrale zenuwstelsel (CZS) metastasen. Alle patiënten dienen adequate evaluatie en behandeling van metastasen in het CZS te krijgen voorafgaand aan de start van de Proleukin therapie.

Patiënten kunnen tijdens de Proleukin behandeling veranderingen in geestesgesteldheid ervaren, waaronder prikkelbaarheid, verwardheid of depressie. Hoewel deze symptomen in het algemeen verdwijnen wanneer de toediening van Proleukin wordt gestaakt, is het mogelijk dat de veranderingen in geestesgesteldheid nog enkele dagen voortduren. Proleukin kan de reactie van de patiënt op psychofarmaca veranderen (zie rubriek 4.5).

Nier- of leverinsufficiëntie

Proleukin toediening veroorzaakt een reversibele verhoging van levertransaminasen, serumbilirubine, serumureumstikstof en serumcreatinine. De renale en hepatische metabolisme en uitscheiding van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed door de toediening van Proleukin. Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze toxisch kunnen zijn voor nier of lever dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.5). Nauwlettende monitoring dient te worden toegepast bij alle patiënten met reeds bestaande nier-of leverinsufficiëntie.

Voorzorgen bij gebruik

Proleukin mag slechts worden toegediend onder toezicht van specialisten die ervaring hebben in de toepassing van cytostatica. Bij toediening via een continu intraveneus infuus wordt het aangeraden de patiënten te behandelen in een ziekenhuis dat beschikt over intensive care faciliteiten met adequate voorzieningen voor het bewaken van de relevante klinische en laboratoriumparameters. De subcutane toediening van Proleukin kan poliklinisch geschieden door gekwalificeerd medisch personeel.

Bij het optreden van ernstige bijwerkingen dient de dosering te worden aangepast zoals aangegeven in rubriek 4.2. De bijwerkingen, hoewel soms ernstig of in zeldzame gevallen levensbedreigend, zijn beheersbaar en verdwijnen in de regel, maar niet altijd, binnen 1 of 2 dagen na het stoppen van de Proleukin behandeling. Bij de beslissing om de behandeling te hervatten dient rekening gehouden te worden met de ernst en het spectrum van de opgetreden bijwerkingen.

Effusie van sereuze oppervlakten

Proleukin kan de vocht afscheiding van sereuze oppervlakten verhogen. Behandeling van deze effusies voor de aanvang van Proleukin therapie dient te worden overwogen, met name wanneer deze zich voordoen op plaatsen waar verergering zou kunnen leiden tot verstoring van belangrijke orgaanfuncties (bijv. pericardiale effusies).

Infecties

Reeds aanwezige bacteriële infecties dienen behandeld te worden voor de aanvang van de Proleukin behandeling. De bijwerkingen van Proleukin kunnen verergeren door een gelijktijdige bacteriële infectie.

Toediening van Proleukin kan worden geassocieerd met een toename van het vóórkomen en/of de ernst van bacteriële infecties, waaronder septikemie, bacteriële endocarditis, septisch tromboflebitis, peritonitis en pneumonie. Dit is voornamelijk gemeld na intraveneuze toediening. De organismen die deze infecties veroorzaken zijn in de meeste gevallen *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus epidermidis* en in enkele gevallen *Escherichia coli*. Tijdens toediening van Proleukin per continu intraveneus infuus werd een toegenomen incidentie en/of ernst van lokale katheter-gerelateerde infecties gerapporteerd. Patiënten met een centrale infuuslijn dienen profylactisch met antibiotica te worden behandeld. Bij patiënten die subcutaan met Proleukin behandeld worden, kan een reactie optreden op de injectieplaats, soms met necrose. Dit effect kan worden verminderd door steeds een andere injectieplaats op het lichaam te kiezen.

Glucose metabolisme aandoeningen

Er is een mogelijkheid van verstoringen in het glucose metabolisme tijdens de behandeling met Proleukin. Bloedglucose dient te worden gecontroleerd; bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten met reeds bestaande diabetes.

Toediening

Bij de meeste patiënten veroorzaakt de toediening van Proleukin in de aanbevolen dosering koorts en maagdarminfecties. Paracetamol kan gelijktijdig met Proleukin worden gegeven om de koorts te verlagen. Pethidine kan worden toegevoegd om stijfheid geassocieerd met koorts te verminderen. Andere gastro-intestinale bijwerkingen kunnen zondig worden bestreden met anti-emetica en anti-diarrhoïca. Sommige patiënten met pruritus hebben baat bij gelijktijdige toediening van antihistaminica.

Laboratoriumonderzoek en klinische testen: Naast de testen die normaliter uitgevoerd worden bij de controle van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, worden de volgende testen aanbevolen voor alle patiënten die Proleukin therapie ondergaan; deze testen dienen uitgevoerd te worden voor aanvang van de behandeling en vervolgens periodiek:

- *Standaard hematologische testen* - inclusief leukocyten (met gedifferentieerde en trombocyten tellingen).
Proleukin therapie kan anemie en trombocytopenie veroorzaken.
- *Bloed biochemie* - inclusief vocht- en elektrolytenbalans, bloedglucose, nier- en leverfunctietesten. Nauwlettende monitoring dient te worden toegepast bij alle patiënten met reeds bestaande nier- of leverinsufficiëntie.
- *Röntgenopname van de borstkas en ECG* – evaluatie vóór de behandeling dient te bestaan uit röntgenopname van de borstkas, electrocardiogram (ECG, plus stress test indien geïndiceerd) en arteriële bloedgasen. Afwijkingen of andere aanwijzingen voor cardiale ischemie moeten worden opgevolgd met verdere testen om significante coronaire vaatziekte uit te sluiten.

Voor patiënten die Proleukin intraveneus krijgen toegediend dient de bloedsomloop te worden gemonitord door regelmatig controle van de bloeddruk en hartslag, en door het monitoren van het functioneren van andere organen, inclusief de mentale status en de urineproductie. Patiënten die een daling van de bloeddruk ervaren dient men vaker te controleren. Hypovolemie dient te worden beoordeeld door monitoring van de centrale druk.

De longfunctie dient nauwkeurig te worden gemonitord bij patiënten die een rochelende of versnelde ademhaling ontwikkelen, of die klagen over dyspneu. Monitoren van de longfunctie tijdens de therapie omvat pulsoxymetrie en arteriële bloedgas bepaling.

Proleukin is vrijwel natriumvrij, zie rubriek 2.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fataal tumorlyssyndroom is gemeld in combinatie met behandeling met cisplatine, vinblastine en dacarbazine. Gelijktijdig gebruik van genoemde werkzame stoffen wordt daarom afgeraden.

Het optreden van ernstige rhabdomyolyse en hartaandoeningen, inclusief myocardinfarct, myocarditis en ventriculaire hypokinesie blijkt te zijn toegenomen bij patiënten die gelijktijdig Proleukin (intraveneus) en interferon-alfa gebruiken.

Er is ook een verergering gezien of het eerste optreden van een aantal auto-immuun- en inflammatoire ziekten als gevolg van het gelijktijdig gebruik van interferon-alfa en Proleukin, inclusief halvemaaanvormig immuunglobuline A (IgA) glomerulonefritis, oculobulbair myasthenia gravis, inflammatoire artritis, thyreoïditis, bulleus pemfigoïd en het Stevens-Johnson-syndroom. Het wordt aanbevolen om patiënten met reeds bestaande auto-immuunziekten niet te behandelen met Proleukin (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig toedienen van glucocorticoiden kan de werking van Proleukin verminderen en moet daarom worden vermeden. Patiënten die levensbedreigende tekenen of symptomen ontwikkelen kunnen echter worden behandeld met dexamethason totdat de bijwerkingen tot een acceptabel niveau zijn afgenomen.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met hepatotoxische, nefrotoxische, myelotoxische of cardiotoxische eigenschappen kan de bijwerkingen van Proleukin in deze systemen versterken.

Antihypertensiva, zoals bètablokkers, kunnen de bloeddrukverlaging door Proleukin potentiëren en daarom zal de bloeddruk regelmatig moeten worden gecontroleerd.

De renale of hepatische metabolisme of uitscheiding van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed door gelijktijdige toediening van Proleukin, aangezien Proleukin toediening reversibele verhoging van levertransaminasen, serum bilirubine, serum ureum en serum creatinine als gevolg heeft. Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze toxisch kunnen zijn voor nier of lever dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Proleukin kan de werking van het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. Interacties met gelijktijdig toegediende centraal werkende geneesmiddelen zijn derhalve mogelijk. Proleukin kan de reactie van de patiënt op psychofarmaca veranderen en daarom moeten patiënten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van contrastmiddelen na toediening van Proleukin kan resulteren in een heroptreden van bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens de Proleukin toediening. In de meeste gevallen traden deze gebeurtenissen op binnen 2 weken na toediening van de laatste dosis Proleukin, maar soms ook enkele maanden later. Daarom wordt het aangeraden geen contrastmiddelen te gebruiken binnen 2 weken na de behandeling met Proleukin.

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die volgens een combinatieschema zijn behandeld met achtereenvolgens hoge doses Proleukin en cytostatica, in het bijzonder dacarbazine, cisplatine, tamoxifen en interferon-alfa. Deze reacties bestonden uit erytheem, pruritus en hypotensie en doen zich voor binnen enkele uren na de toediening van de chemotherapie. Deze reacties vereisten medische behandeling bij sommige patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie bij mannen en vrouwen

Seksueel actieve mannen en vrouwen moeten een effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van aldesleukine bij zwangere vrouwen.

Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling. In ratten zijn embryonale effecten en toxische effecten van Proleukin op de moederdieren aangetoond (zie ook rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Proleukin dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen voor de patiënt opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Omdat het risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen tijdens borstvoeding onbekend is, moeten vrouwen tijdens de behandeling geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Proleukin kan het functioneren van het centrale zenuwstelsel beïnvloeden. Hallucinaties, somnolentie, syncope en convulsies kunnen voorkomen tijdens behandeling met Proleukin en kunnen daarom bij patiënten invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dienen niet te rijden of machines te bedienen totdat de bijwerkingen bij hen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

In het algemeen zijn de frequentie en de ernst van de bijwerkingen van Proleukin afhankelijk van de toedieningsweg, dosering en het doseringsschema.

De meeste bijwerkingen zijn zelflimiterend en verdwijnen binnen 1 tot 2 dagen na het staken van de behandeling. Het percentage van aan de behandeling gerelateerde sterfgevallen in de 255 patiënten met gemetastaseerd RCC die alleen met Proleukin werden behandeld was 4% (11/255). Bij subcutane behandeling in klinische studies is een klein aantal patiënten (minder dan 1%) overleden als gevolg van de bijwerkingen van de behandeling.

Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt naar frequentie in afnemende volgorde, volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies en uit post-marketing ervaring met Proleukin:

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Ademhalingsweginfectie, sepsis.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, trombocytopenie.
Vaak:	Leukopenie, coagulopathie waaronder gedissemineerde intravasculaire coagulatie, eosinofilie.
Soms	Neutropenie.
Zelden:	Agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, neutropenische koorts.
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Overgevoeligheidsreacties.
Zelden:	Anafylaxie.
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak	Hypothyreoïdie.
Vaak	Hyperthyreoïdie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie.
Vaak:	Acidose, hyperglykemie, hypocalciëmie, hypercalciëmie, hyperkaliëmie, dehydratie, hyponatriëmie, hypofosfatemie.
Soms:	Hypoglykemie.
Zelden:	Diabetes mellitus.
Psychische aandoeningen	

Zeer vaak:	Angst, verwardheid, depressie, slapeloosheid.
Vaak:	Prikkelbaarheid, agitatie, hallucinaties.
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, slaperigheid.
Vaak:	Neuropathie, syncope, spraakstoornissen, smaakverlies, lethargie.
Soms:	Coma, convulsies, paralyse, myasthenie.
Niet bekend:	Intracranieële/cerebrale bloeding, cerebrovasculair accident, leukoencefalopathie (zie aanvullende informatie onder de tabel).
Oogaandoeningen	
Vaak:	Conjunctivitis.
Zelden:	Oogzenuw aandoeningen inclusief optische neuritis.
Hartaandoeningen	
Zeer vaak:	Tachycardie, aritmie, pijn op de borst.
Vaak:	Cyanose, ECG-afwijkingen van tijdelijke aard, myocardiale ischemie, hartkloppingen, cardiovasculaire aandoeningen waaronder hartfalen.
Soms:	Myocarditis, cardiomyopathie, hartstilstand, pericardiale effusie.
Zelden:	Ventriculaire hypokinesie.
Niet bekend:	Harttamponade.
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak:	Hypotensie.
Vaak:	Flebitis, hypertensie.
Soms:	Trombose, tromboflebitis, hemorragie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspneu, hoesten.
Vaak:	Pulmonaal oedeem, pleurale effusies, hypoxie, haemoptysis, bloedneus, neusverstopping, rhinitis.
Zelden:	Longembolie, "adult respiratory distress syndrome".
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Misselijkheid met of zonder braken, diarree, stomatitis.
Vaak:	Dysfagie, dyspepsie, obstipatie, gastro-intestinale bloeding inclusief rectale bloeding, bloedbraken, ascitis, cheilitis, gastritis.
Soms:	Pancreatitis, intestinale obstructie, gastro-intestinale perforatie inclusief necrose/gangreen.
Zelden:	Activering van latente ziekte van Crohn.
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Verhoging van levertransaminasen, verhoging van alkalische fosfatase, verhoging van lactaatdehydrogenase, hyperbilirubinemie, hepatomegalie of hepatosplenomegalie.
Zelden:	Cholecystitis, leverfalen met fataal gevolg.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Erytheem en uitslag, exfoliatieve dermatitis, pruritus, zweten.
Vaak:	Alopecia, urticaria.
Soms:	Vitiligo, angio-oedeem.
Zelden:	Vesiculobulleuze rash, Stevens-Johnson-syndroom.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	

Vaak:	Spierpijn, gewrichtspijnen.
Soms	Myopathie, myositis.
Niet bekend	Rabdomyolyse.
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak:	Oligurie, serumureum verhoogd, serumcreatinine verhoogd.
Vaak:	Hematurie, nierfalen, anurie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Reacties op de injectieplaats*, pijn op de injectieplaats*, ontsteking op de injectieplaats*, koorts met of zonder rillingen, lusteloosheid, asthenie en vermoeidheid, pijn, oedeem, gewichtstoename, gewichtsafname.
Vaak:	Mucositis, nodule op de injectieplaats, hypothermie, influenza-achtig ziektebeeld.
Zelden:	Necrose op de injectieplaats.

Opmerkingen:

* Bij continue intraveneuze toediening is de frequentie van reacties, pijn en ontsteking op de injectieplaats lager.

Leuko-encefalopathie

In de literatuur zijn er zeldzame meldingen van leuko-encefalopathie geassocieerd met Proleukin, meestal bij patiënten behandeld voor HIV-infectie. In sommige gevallen waren er andere risicofactoren zoals opportunistische infecties, gelijktijdige toediening van interferonen en meervoudige chemotherapie-kuren, die de behandelde populatie mogelijk vatbaar maken voor een dergelijke gebeurtenis.

Capillairleksyndroom

Hartaritmieën (supraventriculair en ventriculair), angina pectoris, myocardinfarct, respiratoire insufficiëntie waarbij intubatie noodzakelijk is, gastro-intestinale bloeding of infarct, nierinsufficiëntie, oedeem en veranderingen in de mentale toestand kunnen in verband staan met capillaire lekkage (zie rubriek 4.4). De frequentie en ernst van het capillairleksyndroom zijn lager bij subcutane toediening dan na continu intraveneus infuus.

Ernstige manifestaties van eosinofilie

Tijdens de behandeling ervaren de meeste patiënten lymfocytopenie en eosinofilie, met een rebound lymfocytose binnen 24 tot 48 uur na de behandeling. Deze kunnen worden gerelateerd aan de anti-tumor activiteit van Proleukin. Ernstige manifestaties van eosinofilie zijn gemeld, waaronder eosinofiele infiltratie van hart- en longweefsel.

Cerebrale vasculitis

Cerebrale vasculitis, zowel geïsoleerd als in combinatie met andere verschijnselen, is gemeld. Cutane en leukocytoclastische overgevoeligheidsvasculitis is gemeld. Sommige van deze gevallen zijn gevoelig voor corticosteroïden.

Bijwerkingen in verband met gelijktijdige behandeling met interferon-alfa

De volgende bijwerkingen zijn zelden gemeld in verband met gelijktijdige behandeling met interferon-alfa: halvemaanvormig IgA glomerulonefritis, oculo-bulbair myasthenia gravis, inflammatoire artritis, thyreoïditis, bulleus pemfigoïd en het Stevens-Johnson-syndroom. Het optreden van ernstige rabdomyolyse en hartaandoeningen, inclusief myocardinfarct, myocarditis en ventriculaire hypokinesie blijkt te zijn toegenomen bij patiënten die Proleukin (intraveneus) en interferon-alfa gelijktijdig gebruiken (zie rubriek 4.5).

Bacteriële infectie

Bacteriële infectie of een verergering van een bacteriële infectie, inclusief septikemie, bacteriële endocarditis, septische tromboflebitis, peritonitis, pneumonie en lokale catheter-gerelateerde infectie zijn voornamelijk gemeld na intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De bijwerkingen bij gebruik van Proleukin zijn dosisafhankelijk. Bij overschrijding van de aanbevolen dosering kunnen patiënten deze bijwerkingen in versterkte mate ervaren.

Bijwerkingen zullen in het algemeen verdwijnen wanneer het geneesmiddel wordt gestaakt.

Aanhoudende symptomen dienen met ondersteunende maatregelen te worden behandeld.

Levensbedreigende toxiciteit kan worden verbeterd door de intraveneuze toediening van dexamethason, wat ook kan leiden tot verlies van de therapeutische effecten van Proleukin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, cytokines en immunomodulantia, interleukines, aldesleukine, ATC code: L03A C01

Proleukin werkt als regulator van de immuunrespons. De biologische effecten van aldesleukine en natuurlijk humaan IL-2, een natuurlijk voorkomend lymfokine, zijn vergelijkbaar. De *in-vivo* toediening van Proleukin bij dieren en mensen geeft meerdere immunologische effecten in een dosis-afhankelijke wijze. Aangetoond is dat aldesleukine in muriene tumormodellen de groei en verspreiding van tumoren vermindert. Het is nog niet bekend via welk mechanisme de door aldesleukine veroorzaakte immuunstimulatie leidt tot antitumor activiteit.

Geriatrische patiënten

Aan de klinische studies met Proleukin nam een erg klein aantal patiënten van 65 jaar en ouder deel. De response was vergelijkbaar bij patiënten van 65 jaar en ouder als bij diegenen die jonger dan 65 jaar waren. Het mediane aantal behandelingen en het mediane aantal doseringen waren vergelijkbaar tussen oudere en jongere patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van IL-2, na een intraveneuze of subcutane toediening van aldesleukine bij gemetastaseerd niercelcarcinoom en gemetastaseerde maligne melanoom patiënten zijn als volgt:

Absorptie en distributie

Het farmacokinetisch profiel van aldesleukine wordt gekenmerkt door hoge plasmaconcentraties na een korte intraveneuze infusie gevolgd door een snelle verspreiding in de extravasculaire ruimte. Na subcutane toediening worden de maximale plasmaspiegels 2 tot 6 uur na de injectie bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan aldesleukine varieert van 31-47%.

Na een continue intraveneuze infusie-vaste en continue intraveneuze infusie-decrescendo toediening van aldesleukine, was de gemiddelde t_{max} van IL-2 respectievelijk 11 uur en 4,4 uur. In vergelijking met de serumspiegels na subcutane toediening, zijn de waargenomen serumspiegels na continue intraveneuze infusie-vaste en continue intraveneuze infusie-decrescendo toediening van aldesleukine 3,20 en 1,95 maal hoger.

De waargenomen aldesleukine serumconcentraties na intraveneuze toediening zijn evenredig met de dosis Proleukin.

Biotransformatie en eliminatie

De serumklaring van aldesleukine na korte intraveneuze (bolus)injectie in de mens kan d.m.v. een bi-exponentiële curve beschreven worden. De halfwaardetijd van de α -fase is 13 minuten, en de halfwaardetijd van de β -fase is 85 minuten. De α -fase is verantwoordelijk voor de uitscheiding van 87% van een toegediende bolusinjectie. De gemiddelde klaringssnelheid van Proleukin aldesleukine bij patiënten met kanker is 155 tot 420 ml/min. Farmacokinetische parameters op basis van een recente studie, waar Proleukin intraveneus werd toegediend aan patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en gemetastaseerde melanomen, (n=4 MRCC, 16 gemetastaseerde melanomen) was vergelijkbaar met de resultaten van de eerdere studies, met een gemiddelde klaring van 243,2 tot 346,3 ml/min en een terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 100,4 tot 123,9 min.

De kinetiek na subcutane toediening kan worden beschreven door een 1-compartiment model. De IL-2 absorptie halfwaardetijd is 45 minuten, de eliminatie-halfwaardetijd bedraagt 3-5 uur. De langere halfwaardetijd in vergelijking met intraveneuze toediening is waarschijnlijk het gevolg van absorptie van IL-2 op de subcutane injectieplaats gedurende de plasma-eliminatiefase.

In proefdieren wordt recombinant IL-2 (rIL-2) voornamelijk via de nieren uitgescheiden en het grootste deel van de geïnjecteerde dosis wordt in de nieren gemetaboliseerd. Biologisch actief aldesleukine komt niet in de urine terecht. Een tweede eliminatieroute is de IL-2 receptorgemedieerde opname. Dit actieve proces wordt geïnduceerd na herhaalde toediening. Na een aldesleukine-vrije periode tussen twee cycli (9-16 dagen) keert de uitscheidingsnelheid terug naar zijn oorspronkelijke waarde.

Immunogeniciteit

57 van 77 (74%) gemetastaseerde niercelcarcinoom (MRCC) patiënten die behandeld werden met een 8-uurs Proleukin regime en 33 van 50 (66%) metastatische melanoom patiënten die behandeld werden met verschillende i.v. regimes kregen lage titers van niet-neutraliserende anti-aldesleukine antilichamen. Neutraliserende antilichamen werden niet waargenomen in deze patiëntengroep, maar zijn gezien bij 1/106 (<1%) patiënten die behandeld werden met i.v. Proleukin met een groot aantal schema's en doseringen. De klinische significantie van anti-aldesleukine antilichamen is onbekend.

Een recente studie heeft de invloed van anti-IL2 antilichamen bestudeerd op de farmacokinetiek van Proleukin, na een therapiecyclus toegediend als een 15 minuten i.v. infuus in patiënten met MRCC of metastatisch melanoom. In deze studie kregen 84,2% van de patiënten anti-IL2 antilichamen. De vorming van anti-IL-2 antilichamen na één therapiecyclus had geen afname van aldesleukine blootstelling als gevolg bij MRCC of MM. In het algemeen waren de steady-state concentratie (C_{ss}) en eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) vergelijkbaar tussen cyclus 1 en cyclus 2 bij patiënten met aanwezigheid van anti-aldesleukine antilichamen.

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd bij patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van aldesleukine na intraveneuze bolustoediening met IL-2 werd onderzocht in een kleine patiëntenpopulatie van 15 kankerpatiënten die niertoxiciteit ontwikkelden. De creatinine klaring (CL_{cr}) verminderde na herhaalde doses IL-2. Afname van CL_{cr} werd niet geassocieerd met een afname van IL-2 klaring.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen formele klinische studies uitgevoerd om de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid van Proleukin te vergelijken bij geriatrische patiënten ten opzichte van jongere patiënten; aangezien een afname van de nier- en leverfunctie kan optreden met toenemende leeftijd is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens van dieren over herhaalde dosistoxiciteit en lokale tolerantie voegen geen informatie toe aan wat al gemeld is in andere secties van de SmPC. Aldesleukine is niet onderzocht op effecten op vruchtbaarheid, vroegtijdige embryonale ontwikkeling en prenatale en postnatale ontwikkeling. Embryofoetale ontwikkelingsstudies in ratten lieten embryoletaliteit zien in aanwezigheid van maternale toxiciteit. Er is geen teratogeniciteit in ratten waargenomen. Aldesleukine is niet onderzocht op mutageniciteit of carcinogeniciteit. Het potentieel voor mutageniciteit of carcinogeniciteit wordt als laag beschouwd gezien de overeenkomsten in structuur en functie tussen aldesleukine en endogeen IL-2.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumlaurylsulfaat
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat (buffer)
Dinatriumwaterstoffosfaat dihydraat (buffer)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Andere manieren van reconstitutie en verdunning dan de aanbevolen methode kunnen leiden tot onvolledige afgifte van bioactiviteit en/of vorming van biologisch inactief eiwit.

Bacteriostatisch water voor injectie of NaCl 0,9% dienen niet gebruikt te worden met het oog op toename in aggregaatvorming.

Proleukin mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Het wordt aanbevolen infusiesets zonder ingebouwde filters te gebruiken voor de toediening van Proleukin. Bioassays hebben een significant verlies van aldesleukine aangetoond bij gebruik van filters.

6.3 Houdbaarheid

45 maanden
Na reconstitutie: 24 uur
Verdund Proleukin moet binnen 48 uur na reconstitutie gebruikt worden, dit is inclusief de tijd nodig voor infusie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De chemische en fysische stabiliteit van de volgens de voorschriften gereconstitueerde en/of verdunde oplossing is aangetoond tot 48 uur bij bewaring in de koelkast en bij kamertemperatuur (2°C tot 30°C).

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het gereconstitueerd product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden gewoonlijk niet langer dienen te zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerd aseptische omstandigheden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Proleukin wordt geleverd in een 5 ml doorzichtige, Type I glazen flacon voor eenmalig gebruik met een dop van synthetisch rubber.

Het product wordt geleverd in kartonnen doosjes met 1 en 10 flacons.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie van Proleukin poeder voor oplossing voor injectie of infusie:

Flacons (die 22 miljoen IE aldesleukine bevatten) dienen te worden gereconstitueerd met 1,2 ml steriel water voor injecties. Na reconstitutie bevat de verkregen oplossing 18 miljoen IE aldesleukine per milliliter. De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van 7,5 (7,2 – 7,8).

Gebruik een steriele injectiespuit en injectienaald, injecteer 1,2 ml water voor injecties in de Proleukin flacon. Spuit het oplosmiddel tegen de wand om overmatige schuimvorming te voorkomen. Zwenk de flacon voorzichtig om totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden. De juiste dosis kan dan worden opgezogen met een steriele injectiespuit en subcutaan worden geïnjecteerd of worden verdund voor continue intraveneuze infusie.

Zoals bij alle parenterale geneesmiddelen, dient de gereconstitueerde oplossing vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing kan enigszins geel zijn.

Het product dient op kamertemperatuur te worden gebracht voor toediening.

Verdunning voor continue intraveneuze infusie:

De totale dagdosis gereconstitueerd aldesleukine dient naar behoefte te worden verdund tot maximaal 500 ml met 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor infusie die 1 mg/ml (0,1%) humaan albumine bevat, en dient per infuus te worden toegediend gedurende 24 uur.

Volgorde van toevoeging: Het humaan albumine moet eerst gemengd worden met de glucose-oplossing voordat aldesleukine wordt toegevoegd. Humaan albumine wordt toegevoegd om verlies van bioactiviteit van Proleukin te voorkomen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing, flacon en injectiespuit gebruikt voor de gereconstitueerde oplossing dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Iovance Biotherapeutics B.V.
Noma House
Gustav Mahlerlaan 1212
1081LA Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 13354.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 1989

Datum van laatste verlenging: 1 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 5 februari 2024