

普留淨注射劑

18x10⁶ IU/ml

Proleukin[®] for Injection
(Aldesleukin)

衛署菌疫輸字第 000650 號

以 Proleukin[®] (aldesleukin) 注射時，必需要病患在心臟及肺功能正常的情況下為之。如果想一次大量輸注時，必須進行 thallium stress testing 以及正規的肺功能測試。對曾有心肺病史的患者，即使其 thallium stress testing 及肺功能檢查均正常，使用時仍應格外注意。

當施以靜脈注射時，普留淨必須在設備完整的醫院，於合格而有使用抗癌藥經驗的醫師監督下給藥。醫院須具備急救加護能力，並配製熟習心肺或急救加護技術或藥品之專業人員。

皮下注射治療得以在適當的醫護專業人員督導下以居家方式為之。

投與普留淨曾發生微血管滲漏症狀(CLS)，其現象為血管張力消失，且血漿蛋白及液體外流至血管外間隙。CLS 會導致低血壓並減低器官的灌注，嚴重者可能導致死亡。CLS 可能會伴隨有心律不整(上心室及心室性)、心絞痛、心肌梗塞、呼吸困難而需插管、胃腸出血或阻塞、腎功能不全、水腫以及精神狀態改變。

普留淨療法也可能會伴隨嗜中性白血球受損(降低趨向性)，因而增加感染的危險性，包括敗血症及細菌性心內膜炎。因此，在開始普留淨療法之前，應先將先前已存在的細菌感染給予適當地治療，放置 indwelling central lines 的患者特別容易感染革蘭氏陽性菌，因此應合併使用 oxacillin、nafcillin、ciprofloxacin 或 vancomycin 等抗生素預防療法，以減少葡萄球菌感染的發生率。

若病人產生嚴重性的嗜睡症時，應停止給與普留淨，否則可能會造成昏迷。

1. 成分與性狀

PROLEUKIN[®] 為注射用粉劑，含 aldesleukin，這是一種含約 15600 daltons 分子量的蛋白質。使用 DNA 重組技術以大腸桿菌菌株生產的一種經由基因工程修改過的人類 IL-2 基因所複製。這種改變並重組過的人類 IL-2 基因與天生 IL-2 基因有下列不同：

a) 以大腸桿菌複製所以沒有醣基。

b) 分子結構 N 端上沒有丙氨酸 Alanine。

c) 第 125 號氨基酸位置是絲胺酸 Serine 取代了原來的半胱胺酸 Cysteine。

經由此兩種氨基酸的改變產生一種與 IL-2 結構更近似的生成物。Aldesleukin 與人類天生的淋巴激素 IL-2 有相似的生物活性；皆具有調節免疫反應之功能。當以 1.2 公撮無菌注射用水調製作為注射之用時，每小瓶可供應每 1 公撮含有一千八百萬國際單位之 Aldesleukin、50 毫克之己六醇和 0.2 毫克之 sodium dodecyl sulphate，經由磷酸鈉緩衝成為酸鹼值 7.5 (7.2 至 7.8) 之溶液。

2. 劑型

Proleukin[®] 為無菌、白色、之注射用凍晶乾粉劑。

3. 臨床特性：

3.1 適應症

治療轉移性腎細胞癌及惡性黑色素癌。

說明：使治療反應率和存活中數降低之危險因子：

- ECOG performance status 為 1 或 1 以上之狀況。
- 轉移性疾病之部位超過一個器官以上。
- 從初次診斷發現初期腫瘤至評估病人使用 Proleukin[®] 治療之日期，其間之時間少於 24 個月。

反應率與存活中數會隨著危險因子存在的數目增加而降低。以上三個危險因子都具備的病患，不應使用 Proleukin[®] 治療。

3.2 用法用量：本藥限由醫師使用。

在開始治療前，請仔細閱讀“禁忌症”及“特別警語與注意事項”之說明。

Proleukin[®] 得對轉移性腎細胞癌病患施以持續點滴靜脈注射或皮下注射方式投藥，並對轉移性黑色素癌病患施以一次靜脈輸注給藥。

轉移性腎細胞癌

下列為用於治療成人患者轉移性腎細胞癌之兩種建議用法：

每 24 小時每 m² 使用 18 x 10⁶ IU 持續點滴注射五天，然後停藥 2-6 天，再給與持續點滴靜脈注射 Proleukin[®] 五天，之後停藥三週。如此構成一個引導療程。在第一段療程的三週停藥期後，應給與第二段引導療程。

如果病人對藥物反應良好或者病情穩定，可每隔四週，給與最多四次的維持療程(如上述每日每 m² 使用 18 x 10⁶ IU 持續點滴注射五天的方式)。

或者，Proleukin[®] 可以皮下注射方式給藥，治療成人患者轉移性腎細胞癌之建議用法：第一週每天皮下注射 18 x 10⁶ IU，連續五天；休息兩天。接下來三週，每週第一、二兩日注射 18 x 10⁶ IU。第三到第五天；每天 9 x 10⁶ IU；第六、七兩天停藥。休息一週後本周期應再重複。

此療程在病患治療有反應或是癌症病情穩定下可依樣持續治療。

如果病人無法承受建議投與劑量，應減少給藥劑量，或者中斷給藥直到毒性緩和為止。減少多少劑量會影響反應率及存活中數尚未確知。

老年人：老年患者可能較容易導致副作用，治療這類患者時，建議提高警覺。

孩童：Proleukin[®] 對孩童的安全性與有效性目前尚不確定。

轉移性黑色素癌

以下為靜脈注射用於治療惡性黑色素癌成人患者之建議劑量，每一療程為兩個五天的治療週期，當中以一個停藥期間隔：

每八小時以十五分鐘的時間靜脈點滴注射 600,000 IU/Kg (0.037mg/Kg) 的劑量，最多為 14 個劑量。隔九天的停藥期後，再重複給另一次的 14 個劑量，而如此之一個療程，依耐受性，最多只能給予 28 個劑量。在新藥研發的臨床試驗期間，經常會因毒性的產生而停止增加劑量。在第一個療程時，惡性黑色素癌的患者平均劑量為 18 個劑量。

重複治療：於完成一個療程後，大約四週時應評估患者的反應情況，同時在即將開始下一個療程之前，亦應評估患者的反應。唯有患者在完成上一個療程後，腫

瘤縮小且對再給一個療程亦無禁忌症之情況下，才能進行另一個療程。每兩個療程之間需自出院日起至少相隔七週。

劑量調整：因毒性考量而必須調整劑量時，應全面停藥或中斷一個劑量而不得僅減少給藥量。無論是全面停藥、暫時停藥，或重新開始給藥，都必須先對病人作一全面性的評估，始得為之。以下為評估時應採用之基準：

曾發生下列毒性之患者，絕對不可再度給予 Proleukin® 治療：

身體系統

- 心血管系統
 - 持續性心室心搏過速(≥5 次搏動)
 - 心律不整現象無法控制或無法處理。
 - 胸痛並伴隨心電圖(ECG)變化，同時併發心絞痛或心肌梗塞。
 - 心包填塞。
- 呼吸系統 插管 72 小時以上。
- 生殖泌尿系統 腎衰竭需洗腎 72 小時以上。
- 神經系統 昏迷或毒性精神異常持續 48 小時以上。
重複發作或難以控制之癲癇發作。
- 消化系統 腸缺血/穿孔。
胃腸道出血需手術治療。

停藥時機與重新開始治療之條件：

身體系統	停止給藥	可繼續給藥
心血管系統	心房纖維顫動，上心室心搏過速，或需要治療的心動徐緩一再發生或持續不斷。	患者竇性節律完全復原至正常且無症狀。
	收縮壓<90mmHg 而逐漸需要使用升血壓劑。	收縮壓≥90mmHg 並穩定或對升血壓劑需求獲改善。
	疑似心臟缺血的任何心肌梗塞、缺血或心肌炎性心電圖變化，不論有否伴隨胸痛。	患者無症狀，完全排除心肌梗塞及心肌炎之可能，臨床上疑似心絞痛之可能性低；無跡象顯示心室動力不足。
呼吸系統	在室內空氣下，氧的飽和度<94%或經由鼻插管給與 2 公升氧後氧的飽和度<90%。	在室內空氣下，氧的飽和度>94%或經由鼻插管給與 2 公升氧後氧的飽和度>90%。
神經系統	精神狀態改變，包括中度精神惑亂或激動。	精神狀態改變之情況完全消失。
全身	敗血症徵狀，患者處於臨床不穩定狀態。	敗血症徵狀消除，患者處於臨床穩定狀態，感染已被控制。
生殖泌尿系統	血清肌氨酸酐>4.5mg/dL，伴隨嚴重體液超量，酸毒症或高血鉀症時，血清肌氨酸	血清肌氨酸酐<4mg/dL 且體液及電解質狀況穩定。 尿排出量>10ml/hour 且血清肌氨酸酐降至正常值或下降 1.5mg/dL 以上。

	酞 \geq 4mg/dL。持續性少尿，長達 16-24 小時之排尿量 $<$ 10ml/hour 並伴隨血清肌氨酸酞增加。	
消化系統	肝衰竭症狀，包括腦病變、腹水、肝痛、低血糖。 癒瘡糞-再出現 $>$ 3-4+。	所有肝衰竭症狀皆消除*。 無癒瘡糞現象。
皮膚	大疱性皮膚炎或原有皮膚病灶明顯惡化，避免局部類固醇療法。	所有大疱性皮膚炎消除。

*應即時停止該療程所有未完成的治療。若確認可再給予治療，則新的療程應於不良反應消除病人出院後至少七週之後才得以進行。

3.3 禁忌症

Proleukin[®]禁忌使用於下列患者：

1. ECOG 值 \geq 2*)。
2. ECOG = 1 或 1 以上*)，而且轉移性疾病部位超過一個器官以上，並且從初次診斷發現初期腫瘤至評估病人使用 Proleukin[®]治療之日期，其間隔時間不超過 24 個月，以上三種情況同時存在之患者。
3. 有嚴重心臟病病史，或目前出現嚴重心臟病症狀之患者。有疑似情況者，應先進行運動壓力測試。
4. 經證實正患有感染症，需要使用抗生素治療之患者。
5. 休憩狀態 PaO₂ $<$ 60 mm Hg 之患者。
6. 原先已有主要器官嚴重功能失常之患者。
7. 患有中樞神經系統轉移症或癲癇症但不包括已成功治療腦部移轉症之患者(斷層掃描不存在且神經學方面檢查呈穩定狀態)。
8. 對人類重組 interleukin-2 有過敏現象之病史者。

此外，建議排除下列患者：

1. 白血球數 $<$ 4,000/mm³；血小板數 $<$ 100,000/mm³；血球容積 $<$ 30%之患者；
2. 血清膽紅素及肌氨酸酞超過正常範圍之患者；
3. 接受異體器官移植患者；
4. 有可能需要腎上腺類固醇治療之患者；
5. 已患有自體免疫疾病之患者。

*) ECOG：請參見以下特別警語與注意事項中“患者篩檢”一欄之說明。

3.4 特別警語與注意事項

患者之篩檢

請同時參見“禁忌症”一欄之說明。

臨床研究顯示，轉移性腎細胞癌患者接受 Proleukin[®]治療後，依預期存活情況和對治療的反應程度，可分為四種不同的危險群。這四組危險群，依治療開始時所帶有之危險因子數來界定：非常低危險群沒有危險因子；低危險群有一個危險因

子；中等危險群有任意兩個危險因子；以及高危險群同時出現三種危險因子。治療反應率和存活中數依危險因子數目之增加而遞減。帶有三種危險因子之患者，不應使用 Proleukin[®]治療。

危險因子如下：

- ECOG 基礎指標狀況，ECOG 為 1 或以上*)，
- 從初次診斷發現初期腫瘤至使用 Proleukin[®]治療其間隔不超過 24 個月，
- ≥2 個轉移性病變部位者，肺部轉移症、骨骼轉移症或“其他部位”之轉移症各當作單一轉移部位。

*) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0=正常活動，1=出現症狀，但可行動；2=臥床時間低於 50%；3=臥床時間高於 50%。

注意事項

只有在具有癌症化療劑使用經驗之合格醫師的監督指導下方能使用 Proleukin[®]。建議讓施與靜脈注射治療患者進入有特殊設備之加護病房，以便監視記錄患者相關臨床和實驗參數。

皮下注射患者可以在適當之醫護專業人員督導下以門診或居家治療。

如果發生嚴重不良反應，應依“用法用量”所述調整劑量。重要的是，不良反應雖然有時候可能係嚴重，甚或危及生命，但尚可控制，且通常在停止使用 Proleukin[®]治療後一兩天便可解除。決定是否再繼續治療，則應依據臨床毒性之嚴重性與範圍幅度而定。

大多數接受 Proleukin[®]治療使用建議劑量之患者都會出現發燒和腸胃不適等副作用。在以 Proleukin[®]治療時可同時給與 Paracetamol 以退燒。可另給與 Pethidine 以控制發燒產生之寒顫。也可依需要使用抗嘔吐劑和抗腹瀉劑治療其他腸胃副作用。部份患癢疹(pruritic rash)之患者可併服抗組織胺加以改善。

給與 Proleukin[®]藥物會產生可恢復性肝臟胺基轉移酵素(hepatic transaminases)、血清膽紅素(serum bilirubin)、血清尿素(serum urea)和血清肌氨酸酐(serum creatinine)之升高。對已患有腎臟或肝臟新陳代謝或排泄作用可能會因使用 Proleukin[®]而產生變化。使用其他已知可能產生肝、腎毒害之藥物應小心謹慎。

較常有報告指出，會有毛細血管滲漏症狀(CLS)伴隨低血壓之情形；這是血管壁張力失調造成液體及血漿蛋白大量流出血管外。CLS 會造成低血壓及臟器循環減低。嚴重的 CLS 曾有致死的報告。此一現象通常於初次接受 Proleukin[®]點滴注射數小時後出現。有些患者此種低血壓現象無需治療便可痊癒。有些則必須謹慎給與靜脈注射液或是白蛋白，至於較難處理的情況時，可使用低劑量多巴胺(dopamine)。如果這些方法皆無效，則應中止 Proleukin[®]治療。

以皮下注射方式投藥，以上的副作用頻率及嚴重度都較靜脈注射小。

在投與靜脈輸注時，應先小心斟酌血管內容積擴大的潛在利益與可能引發繼毛細血管滲漏而產生肺水腫的危險性。應監測所有患者之液體與電解質均衡情形，因為 Proleukin[®]可能造成腎臟功能失常伴隨尿少症。

此外，Proleukin[®]可能會使漿膜表面滲出物增加，因此在 Proleukin[®]治療開始前應考慮治療此一現象的方法。尤其是當滲出物位於解剖學之重要部位時，可能會導致該主要器官功能受損(例如，心包膜滲出)。

對肺部出現水泡音，或是呼吸頻率增加，或抱怨呼吸困難之患者，應嚴密監看其肺部功能。有些病人可能需要使用插管，以處理暫時性呼吸衰竭情形。需插管處理的病患僅在靜脈輸注 Proleukin[®]時出現過。

在接受 Proleukin[®]治療時，患者之精神狀態可能會有所變化，包括易怒、精神惑亂或抑鬱。雖然通常停藥時便會好轉，但這些精神狀態變化可能會持續數日。Proleukin[®]可能會改變患者對影響精神狀態藥物的反應。當引發嚴重昏睡症或嗜睡症之患者應停止使用 Proleukin[®]；繼續給藥可能會導致昏迷。

Proleukin[®]可能會加重臨床上尚未確認或尚未接受治療之中樞神經系統 CNS 轉移症患者的症狀。因此所有此類患者在接受 Proleukin[®]治療前，應先給與適當的評估併給與 CNS 轉移症之治療。

Proleukin[®]可能會加重自體免疫疾病之病情，甚或導致產生可危及生命之併發症。因為不是所有使用 interleukin-2 而發現自體免疫病徵之患者都有自體免疫疾病病史，所以應謹記在心並密切監視任何甲狀腺異常或其他可能的自體免疫現象。一些患有無徵狀克隆氏病(Crohn's disease)之患者，在接受 Proleukin[®]治療後，可能會使該症狀活性化，必須以外科手術處理之。

於 Proleukin[®]治療開始之前，應先治療已存在之細菌感染症。因為 Proleukin[®]伴隨之毒性作用可能會因同時存在之細菌感染而加劇。

Proleukin[®]也可能使細菌感染發生率上升，且/或情況惡化，包括敗血病、細菌性心內膜炎、敗血性血栓靜脈炎、腹膜炎、肺炎和局部導尿管感染。這都主要是在使用靜脈輸注時出現過。除大腸桿菌產生之病例外，也曾發生金黃色葡萄球菌或表皮葡萄球菌感染症。有持續靜脈輸注器注射之患者應使用抗生素預防。

Proleukin[®]可能造成貧血以及血小板減少症，因此，治療期間應追蹤監視所有患者的血液影響情況。

實驗室和臨床檢驗：除一般追蹤監看病情所需之檢驗外，建議在開始接受 Proleukin[®]治療前，所有接受此治療之患者應做以下檢驗，且隨後亦應定期檢驗：

- 標準血液學檢查 白血球數(包括分類及血小板數)，
- 血液生化檢查 包括電解質、腎臟和肝臟功能檢驗
- 肺部 X 光

治療前評估，除病史及體格檢查外，建議進行生理機能基準值之建立，其中包括 ECG(必要時得附加運動壓力測試)、生理狀況、生命跡象、心血管疾病客觀評估，建議對抽菸或有呼吸疾病病史之患者之肺功能以及動脈血液氣體測試等。黑色素癌症患者施與靜脈一次輸注前應予鉀強化試驗。正常心臟 ejection fraction 及 unimpaired wall motion 都需確實紀錄。如果鉀試驗表現輕微肌壁動能失調，則需進一步試驗以排除明顯冠狀動脈疾病的可能性。

在皮下注射給藥的患者，常見注射部位的反應，有時會組織壞死。可以每次選擇身體不同部位注射以避免之。

3.5 藥物交互作用

Proleukin[®]可能會影響中樞神經之功能。因此，若合併使用中樞神經藥物，可能會發生交互作用。Proleukin[®]可能干擾病患對影響精神藥物的反應。此外，若同時服用具有肝毒性、腎毒性、骨髓毒性或心毒性之藥物，可能會使 Proleukin[®]對這些器官系統的毒性增加。同時給與皮質醣(glucocorticoids)可能會降低 Proleukin[®]的活性。然而，對於生命跡象有危險之病患可給與 dexamethasone，直到毒性降至可接受的程度。抗高血壓劑，例如乙型阻斷劑降血壓藥物，可能會激發 Proleukin[®]的低血壓現象。

在使用 Proleukin[®] 之後，若投與顯影劑，則可能會導致原先 Proleukin[®] 毒性再度出現。據報告指出，這種情況多數發生在使用 Proleukin[®] 最後一劑後的兩週內，但也有一些發生在數個月之後。

同時使用藥物的肝、腎對其代謝與排除可能受 Proleukin[®] 干擾。同時服用具有肝毒性、腎毒性之藥物，應予小心(參看 3.4 的特別警語與注意事項)。

過度敏感反應曾在系列高劑量 Proleukin[®] 與一些抗癌藥物併用時發生。特別是 dacarbazine, cis-platinum, tamoxifen 及 interferon-alfa。其反應包括紅疹、搔癢、及低血壓，一般發生在化療給藥數小時之內。有些病患可能需要醫療照護。嚴重的橫紋肌溶解及心肌創傷包括心肌梗塞，心肌發炎及心室動能低下等在 Proleukin[®] 與 interferon-alfa 共用的病人似有增加的趨勢。

在 Proleukin[®] 與 interferon-alfa 共用之後，自體免疫有初現或加劇的報告，並且炎症現象出現，包括新月狀 IgA 絲球體腎炎，動眼肌無力下垂，炎性風濕，甲狀腺炎，大疱性皮膚炎，以及 Stevens-Johnson 病徵。

3.6 懷孕及哺乳

Proleukin[®] 不應給與具有生殖能力但未實施有效避孕的任何男女患者。懷孕婦女使用本藥品的安全性尚未確知。目前的動物實驗研究資料尚不足以評估影響生殖的安全性問題、胚胎或胎兒的發育狀況、懷孕期間及嬰兒出生前後之發育狀況。目前並沒有有關母乳中含 aldesleukin 或該藥物對乳液分泌之影響等資料，因此授乳期間的母親不應使用 Proleukin[®]。

3.7 對於駕駛能力及操作機械的影響

Proleukin[®] 的不良反應會影響駕駛和操作機械的能力。治療期間病人應住院，出院時，這些可能的不良反應，應該已經消除。

3.8 不良反應

Proleukin[®] 產生不良反應之發生頻率及嚴重性一般視用量和用藥時程而定。大多數不良反應有其極限，只要停止治療後一兩天內即可消失。少數患者(3%)曾因副作用致死。

心血管系統

較常有報告者：輕微至嚴重之低血壓，血管舒張，嚴重心動停止。

偶有報告者：輕微至嚴重之心房心律不整，腦血管異常，心肌缺氧，輕微至嚴重之心跳過速、胸痛包括心絞痛，嚴重休克，嚴重心搏遲緩，嚴重心室期外收縮，嚴重第二期 AV block，嚴重心內膜炎，心包滲透，嚴重周邊壞疽，嚴重冠狀動脈異常。

極少有報告者：栓塞、高血壓、心悸、短暫心電圖變化、心血管異常包括心肌梗塞、心衰竭、心肌炎、心肌病變、心室動力低下、肺栓塞、栓塞性靜脈炎、出血。

腎臟

較常有報告者：輕微至嚴重之尿少症伴隨血清尿素及肌胺酸酐上升，無尿症。

偶有報告者：急性腎小管壞死。

極少有報告者：血尿症、腎衰竭。

呼吸道

較常有報告者：輕微至嚴重之呼吸困難，肺功能失調(理學檢查伴隨肺充血，水泡音，鼾音)，嚴重呼吸異常(包括 ARDS，CXR 浸潤，呼吸衰竭，需插管)，嚴重窒息，鼻炎。

偶有報告者：咳嗽、輕微至嚴重之肺水腫，嚴重氣喘，嚴重換氣過度，嚴重換氣不足，嚴重氣胸，嚴重呼吸酸毒症。

極少有報告者：成人呼吸窘迫徵候群、輕微至嚴重之發紺症、缺氧、呼吸道感染、輕微至嚴重之胸膜滲出液、咳血。

肝臟

較常有報告者：輕微至嚴重之血內膽紅素過高、輕微至嚴重之肝臟胺基轉移酵素及鹼性磷酸酯酵素及 LDH 上升。

腸胃道

較常有報告者：輕微至嚴重之噁心有時伴隨嘔吐、輕微至中度之腹瀉、輕微至嚴重之厭食症，口炎。

偶有報告者：嚴重有血腹瀉，腸穿孔。

極少有報告者：唇炎，吞嚥困難、直腸出血、消化不良、胃炎、便秘、膽囊炎、腸胃道出血(包括直腸出血)胰臟炎、吐血、靜止狀態之 Crohn's 疾病被活化，腸阻塞。

血液

較常有報告者：輕微至嚴重之貧血。

注意：治療期間，大部分患者會有淋巴球減少症及嗜酸性白血球增多之現象產生，並在治療後 24-48 小時內，會有反彈性淋巴球過多症。但這些現象不被認為是不良反應，而可能與 Proleukin® 的抗腫瘤作用機轉有關。

偶有報告者：輕微至嚴重之血小板減少症，輕微至中度之白血球減少症，中度之凝血作用失調症。

極少有報告者：流鼻血，出血。

神經系統

較常有報告者：嚴重昏迷、嚴重精神病。

偶有報告者：精神狀態之改變包括易怒、中度至嚴重之激動/焦慮、輕微至嚴重之精神惑亂/暈眩、輕微至嚴重之嗜睡，輕微至嚴重之中樞或週邊運動神經失調(包括神經病變)、嚴重妄想樣反應，大發作性痙攣，嚴重譫妄。

極少有報告者：感覺障礙、暈厥、憂鬱、幻覺、麻痺、說話能力失調、抽搐、嗜睡、昏迷、皮質損傷，失眠。

貧驗室發現之異常狀況

常有報告者：酸血症，血鎂過少。

偶有報告者：嚴重血尿素氮增加，嚴重高尿酸血症，嚴重 NPN 增加。

極少有報告者：甲狀腺機能低下或亢進、高血糖症、低或高血鈣症、高血鉀症。

皮膚及黏膜

較常有報告者：輕微至嚴重之紅斑和紅疹，打針部位反應，打針部位變硬。

偶有報告者：輕微至中度之結膜炎、輕微至中度之黏膜炎、輕微至嚴重之搔癢症、輕微至嚴重之皮膚出現鱗片脫皮情形、輕微至嚴重之白斑症，出汗。

極少有報告者：禿髮症、鼻充血，打針部位疼痛、打針部位壞死、打針部位炎症，大疱性疱疹。

其他副作用

較常有報告者：因水腫之輕至中度體重上升、輕微至嚴重之發燒偶有伴隨寒顫、輕微至嚴重之不舒服及疲勞，頭疼、疼痛、體重減少、無力感、腹痛、腹漲、嚴重失溫、嚴重散瞳、嚴重瞳孔失調。

偶有報告者：中度至嚴重之關節痛、肌痛、腹水、肌無力、體溫過低、脫水、過敏性反應(包括 Quincke's edema)，過敏、糖尿病。

極少有報告者：味覺喪失。

其他資訊

心律不整(心室或上心室型)，心絞痛，心肌梗塞，需插管之呼吸困難，胃腸道缺氧或出血，腎功能不全，水腫及心神狀態改變可能都與血管滲漏有關。

使用皮下注射後 capillary leak syndrome 的發生頻率及嚴重程度都較以前靜脈注射少。

下列為一些與 interferon-alfa 共同治療時發現極少的副作用案例：新月狀 IgA 絲球體腎炎、動眼肌無力下垂、炎症性風濕、甲狀腺炎、大水疱性類天庖瘡，橫紋肌溶解以及 Stevens-Johnson 病徵。細菌感染之發生或惡化、包括敗血病，細菌性心內炎，敗血性血栓靜脈炎，腹膜炎，肺炎以及導管附近發炎、都曾有報告。

3.9 過量

Proleukin[®] 之副作用與劑量有關，因此可預期當患者在超越推薦劑量時，副作用將較強烈。當停止用藥時，不良反應通常會消失。若有任何不良反應症狀持續未消失，則應給與支持性治療。

4. 藥理學性質

4.1 藥效學性質

Proleukin[®] 的作用在調節免疫反應。對老鼠之腫瘤樣本給與 aldesleukin 後顯示，腫瘤的生長與擴散範圍均減少。Aldesleukin 刺激免疫而抑制腫瘤活性之真正機轉尚未得知。

在皮下或靜脈注射 Proleukin[®] 之後所發生的低力價的非中和性抗 aldesleukin 抗體曾有報導。至於可中和性抗體在靜脈注射 Proleukin[®] 的病患曾發現低於 1% 而皮下注射 Proleukin[®] 的患者 6%。此抗 aldesleukin 抗體在臨床上意義還不清楚。

4.2 藥動學性質

以靜脈灌注給藥後，人類之 aldesleukin 血清半衰期曲線是以雙指數表現。T 1/2 α 為 13 分鐘，T1/2 β 為 85 分鐘。 α 相佔據 87% 灌注液的清除。觀察所得之血清值與 aldesleukin 之劑量成比例。皮下注射動力學可以一個區間模式形容，IL-2 的吸收半衰期是 45 分鐘，其廓清半衰期是 5.3 小時。估計其較靜脈注射有較長的半衰期原因是因為在血漿廓清期仍持續自皮下注射部位吸收 IL-2。其絕對生體可用率在 35-47% 之間。

腎臟是動物體內 rIL-2 的主要清除路徑，大部分注射液由腎臟代謝，以沒有生物活性之 aldesleukin 出現尿中。另一清除路徑為經由接受器的吸收，此一主動過程

是在長期給藥情況下發生的。在給藥週期之間的休息期間，IL-2 的廓清會恢復原來的量。

人體在短時間靜脈注射(15 分鐘)及 24 小時連續靜脈注射後觀察所得之清除率大約就是腎絲球過濾清除的情形。

4.3 臨床前之安全性資料

無此方面之資料。

5. 藥劑特性

5.1 賦形劑

Proleukin[®] 含己六醇、sodium dodecyl sulphate 和磷酸鈉緩衝劑。

5.2 不相容性

若未依照建議方式調整或稀釋，可能無法提供完整的生物活性和/或形成生物學上的無效蛋白質。應避免使用抑菌性注射用水，或 0.9% 氯化鈉注射液，以免增加凝聚。Proleukin[®] 不應與其他藥物混合使用。建議勿使用具有內裝式過濾器的給藥裝置。生物效能鑑定顯示若使用過濾器時，aldesleukin 會產生相當大的減損。

5.3 有效期限

超過瓶上標示期限之凍晶 Proleukin[®] 請勿使用。加注射用水調製好之 Proleukin[®] 水溶液可存放最長達 24 小時。稀釋後之 Proleukin[®] 應於調製好之後 48 小時內使用，包括輸注的時間在內。

注意：本產品不含微生物防腐劑。

5.4 貯存時之特別注意事項

Proleukin[®] 凍晶乾粉劑應貯存於攝氏 2 到 8 度之冰箱中。調製後或稀釋後之 Proleukin[®] 則可存放在冰箱冷藏或室溫中(攝氏 2 到 30 度)最久達 48 小時。

從微生物學的觀點來看，調製後的產品應即刻使用。如無法即刻使用，使用期間與儲存環境的控管是使用者的責任並且通常在 24 小時以內及攝氏 2 至 8 度之間，除非是調整以及稀釋都在無菌狀況下操作的。

千萬別冰凍。在注射前應置於室溫回暖。

5.5 包裝及成份

Proleukin[®] 為僅供單次使用之 5ml 透明玻璃小瓶裝，蓋口以橡皮密封，依指示方式調製後可提供 1ml 溶液中含有 18×10^6 IU 之 aldesleukin。

5.6 使用及處理之指示

調製方法：每一 Proleukin[®] 玻璃小瓶應以 1.2 公撮無菌注射用水混合。直接沿著小瓶邊緣添加稀釋劑，以避免起泡過多。輕輕搖晃內容物，直到完全溶解為止。不可用上下搖動方式。所產生之溶液應該為清澈、虹色的液體，每 1 公撮含有一千八百萬單位之 Aldesleukin。

稀釋方法：

如以皮下注射給藥無須進一步稀釋。

如以持續性靜脈注射給藥，aldesleukin 每日總劑量應依需要最多以 500ml 含有 0.1% 人體白蛋白之 5% 葡萄糖注射液稀釋，滴注時間應為 24 小時以上。

添加之順序：人體白蛋白應於加入調製好之 aldesleukin 之前，先加入於葡萄糖注射劑中混合。添加人類白蛋白是要預防生物活性減損。

如以靜脈一次灌注給藥，適量的調製好的 aldesleukin 應以 5% 葡萄糖注射液 50ml 稀釋，並以 15 分鐘以上的時間注入。如果碰到 aldesleukin 總量低於 1.5mg 或更少時(例如一位體重低於 40 公斤的病人)，此時 aldesleukin 藥劑就應以較小量之 5% 葡萄糖注射液稀釋。當 aldesleukin 的濃度低於 30 μ g/ml 或是大於 70 μ g/ml 時曾呈現輸注給藥差異增大的情形。所以應該避免稀釋或者給藥濃度在此範圍之外的情形。

根據實驗研究顯示使用塑料袋容器(polyvinyl chloride)較之玻璃瓶為容器更能穩定給藥，所以建議使用塑料袋為稀釋用容器。Proleukin[®] 不含防腐劑，因此使用無菌技術調配注射或輸注劑是必要之要求。

5.7 製造廠

Bayer Health Care Pharmaceuticals, Inc. for Novartis Pharma AG
(P) 5650 Hollis Street, Emeryville, CA 94608, USA
(O) Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, Switzerland

藥商： 台灣諾華股份有限公司
台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

USPI_Jan 1998
TWI-111209