FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROLEUKIN, $18x10^6$ UI polvo para solución para perfusión intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de la reconstitución con 1.2 ml de agua para inyección, de acuerdo con las instrucciones (ver sección 6.6) cada mililitro de solución contiene 18 x 10^6 UI (1,1 mg) de aldesleukina.

Cada vial de Proleukin polvo para solución para perfusión contiene 22 x 10^6 UI de aldesleukina. La aldesleukina se obtiene por tecnología DNA recombinante de una cepa de *Escherichia coli* que posee una modificación obtenida por ingeniería genética del gen de la Interleukina-2 (IL-2) humana.

Proleukin contiene menos de 23 mg de sodio por 1 ml, por lo que se considera 'exento de sodio'.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
El polvo liofilizado es estéril y blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de carcinoma metastásico de células renales.

Los factores de riesgo asociados con la disminución de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia son:
- Estado funcional ECOG* 1 o mayor
- Más de un órgano con metástasis
- Un período < 24 meses entre la fecha del diagnóstico inicial del tumor primario y la fecha en que el paciente es evaluado para el tratamiento con Proleukin.

* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) estado funcional: 0 = actividad normal; 1 = con síntomas pero tratamiento ambulatorio; 2 = encamado menos del 50% del tiempo; 3 = encamado más del 50% del tiempo, capacidad limitada para cuidar de sí mismo; 4 = discapacidad completa, no es capaz de cuidar de sí mismo.

Las tasas de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia disminuyen según el número de factores de riesgo presentes. Los pacientes que presenten los tres factores de riesgo no deberían ser tratados con Proleukin.

4.2. Posología y forma de administración

Proleukin debe ser administrado por vía intravenosa en perfusión continua. Se recomienda el siguiente régimen de dosificación, para tratar pacientes adultos con carcinoma metastásico de células renales.

Se administran 18 x 10^6 UI por m2 cada 24-horas en perfusión continua durante 5 días, seguido de 2-6 días sin tratamiento con Proleukin, otros 5 días de Proleukin por vía intravenosa en perfusión continua y 3 semanas sin tratamiento de Proleukin. Esto constituye un ciclo de tratamiento de inducción. Una vez transcurridas las 3 semanas sin tratamiento de Proleukin del primer ciclo, debe darse un segundo ciclo de tratamiento de inducción.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mantenimiento: Se pueden dar hasta 4 ciclos de mantenimiento (18 x 10^6 UI por m^2 en perfusión continua durante 5 días) con 4 semanas de descanso entre ciclo y ciclo, a pacientes que respondan o tengan la enfermedad estabilizada.

Si un paciente no tolera el régimen de dosificación recomendado, deberá reducirse la dosis o interrumpirse la administración, hasta que se haya moderado la toxicidad. No se sabe hasta qué grado puede afectar una reducción de la dosis a las tasas de respuesta y a la mediana del tiempo de supervivencia.

Insuficiencia renal o hepática
No se han llevado a cabo estudios formales para evaluar la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de Proleukin en pacientes con insuficiencia renal o hepática preexistentes (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
No se han llevado a cabo estudios formales para comparar la farmacocinética, eficacia o seguridad de Proleukin en pacientes geriátricos con respecto a pacientes más jóvenes. Un número muy bajo de pacientes mayores de 65 años de edad participó en los ensayos clínicos de Proleukin. Los médicos deben actuar con precaución a la hora de prescribir Proleukin a pacientes geriátricos dado que con la edad puede tener lugar un deterioro de la función renal y hepática. Por tanto, los pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a las reacciones adversas de Proleukin (ver secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica
No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Proleukin en niños y en adolescentes.

4.3. Contraindicaciones

La terapia con Proleukin está contraindicada en los siguientes pacientes:
1. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
2. Pacientes con estado funcional ECOG $\geq 2^*$.
3. Pacientes con presencia simultánea de un estado funcional ECOG 1 o mayor* y con más de un órgano con metástasis y un período de < 24 meses entre el diagnóstico inicial del tumor primario y la fecha de evaluación del paciente para ser tratado con Proleukin.
4. Pacientes con un historial significativo o evidencia actual de enfermedad cardiaca grave. En casos dudosos debe realizarse una prueba de esfuerzo.
5. Pacientes con evidencia de infección activa que requiere terapia con antibióticos.
6. Pacientes con PaO_2 < 60 mm Hg en reposo.
7. Pacientes con disfunción grave preexistente en un órgano principal.
8. Pacientes con metástasis en el Sistema Nervioso Central (SNC) o convulsiones, a excepción de pacientes con metástasis cerebrales tratadas con éxito (tomografía computarizada (TAC) negativa; neurológicamente estables).

También se recomienda excluir a los siguientes pacientes:
1. Pacientes con leucocitos < 4000/mm3; plaquetas < 100.000/mm3; hematocrito < 30%.
2. Pacientes con bilirrubina y creatinina séricas fuera del rango normal.
3. Pacientes con órganos alogénicos transplantados.
4. Pacientes que probablemente necesiten corticoesteroides.
5. Pacientes con enfermedad autoinmune preexistente.

* ECOG: ver la sección 4.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Selección de pacientes
Ver también la sección 4.3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes con carcinoma metastásico de células renales pueden clasificarse en cuatro grupos de riesgo diferentes, predictivos de la supervivencia y hasta cierto punto de la respuesta, después de una terapia con Proleukin. Los cuatro grupos de riesgo están definidos por el número de factores de riesgo, listados en las secciones 4.1 y 4.3, presentes al comenzar el tratamiento: el grupo de muy bajo riesgo no tiene factor de riesgo; el grupo de bajo riesgo presenta un factor de riesgo y el grupo de riesgo medio tiene cualquier combinación de dos de los factores de riesgo; el grupo de alto riesgo tiene los tres factores de riesgo simultáneamente. Las tasas de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia disminuyen según el número de factores de riesgo presentes. Los pacientes que presenten los tres factores de riesgo no deberían ser tratados con Proleukin.

Los factores de riesgo asociados con la disminución de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia son:

- Estado funcional ECOG* 1 o mayor
- Más de un órgano con metástasis
- Un período < 24 meses entre la fecha del diagnóstico inicial del tumor primario y la fecha en que el paciente es evaluado para el tratamiento con Proleukin.

Síndrome de extravasación capilar

La administración de Proleukin se ha asociado con el síndrome de extravasación capilar (SEV) que se caracteriza por pérdida de tono vascular y extravasación de proteínas y líquido plasmáticos en el espacio extravascular. El SEV concluye en hipotensión, taquicardia y perfusión orgánica reducida. Se ha informado de muerte debida a SEV grave. La frecuencia y la severidad son más bajas después de la administración vía subcutánea que con la infusión intravenosa.

El síndrome de extravasación capilar ocurre generalmente a las pocas horas de haber iniciado el tratamiento con Proleukin y la aparición de los síntomas clínicos (p.ej. hipotensión, taquicardia, disnea, edema pulmonar) tiene lugar de 2 a 12 horas más tarde. Es necesario monitorizar cuidadosamente las funciones circulatoria y respiratoria, especialmente en el caso de pacientes que se encuentren recibiendo Proleukin intravenoso (ver la sección pruebas clínicas y de laboratorio).

En algunos pacientes la hipotensión se resuelve sin terapia, en otros se requiere un tratamiento con uso cautelar de fluidos intravenosos. En los casos más rebeldes es necesario administrar dosis bajas de catecolaminas para mantener la presión arterial y la perfusión de los órganos. El uso prolongado o la administración de dosis superiores de catecolaminas pueden asociarse a alteraciones del ritmo cardiaco.

Si se administran fluidos intravenosos, deben sopesarse los beneficios potenciales de la expansión de volumen intra-vascular con el riesgo de edema pulmonar, ascitis, derrames pleural o pericárdico secundarios a la pérdida capilar. En el caso de no funcionar las medidas anteriores, se deberá interrumpir el tratamiento con Proleukin.

Enfermedad autoinmune

Proleukin puede exacerbar una enfermedad autoinmune pre-existente, con resultado de complicaciones que amenacen la vida. Se ha notificado la activación de la enfermedad de Crohn inactiva tras el tratamiento con Proleukin.

Debido a que no todos los pacientes que desarrollan fenómenos autoinmunes asociados a Interleukina 2 tienen una historia previa de enfermedad autoimmune, debe asegurarse atención y monitorización estrecha de alteraciones tiroideas u otros fenómenos autoinmunes potenciales.

Efectos sobre el sistema nervioso central

La administración del Proleukin se interrumpirá en pacientes que desarrollen letargo grave o somnolencia, ya que de continuar la administración podría llegarse al coma.

Proleukin puede exacerbar síntomas de la enfermedad en pacientes con metástasis en el SNC desconocidas clínicamente o no tratadas. Todos los pacientes tendrán una adecuada evaluación y tratamiento de las metástasis en el SNC antes de recibir tratamiento con Proleukin.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes pueden experimentar cambios en el estado mental incluyendo, irritabilidad, confusión o depresión mientras están siendo tratados con Proleukin, aunque generalmente estos remiten cuando termina la administración del medicamento, estos cambios en el estado mental podrían continuar durante varios días. Proleukin puede alterar la respuesta del paciente a psicótropos (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal o hepática
La administración de Proleukin ocasiona la elevación reversible de las transaminasas hepáticas, la bilirrubina sérica, la urea y la creatinina séricas. El metabolismo renal o hepático o la excreción de otros medicamentos administrados conjuntamente pueden alterarse con la administración de Proleukin. Deben utilizarse con cautela otros medicamentos con nefrotoxicidad o hepatotoxicidad conocidas o potenciales (ver sección 4.5). Se debe monitorizar muy de cerca a todos aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática preexistentes.

Precauciones de empleo
Proleukin deberá utilizarse solamente bajo la supervisión de un médico cualificado, experimentado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer. Es recomendable que los pacientes sean ingresados en una unidad especializada, dotada de las instalaciones de una unidad de cuidados intensivos, para monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio más relevantes del paciente.

Si ocurrieran reacciones adversas graves, la dosis se deberá modificar de acuerdo con lo especificado en la sección 4.2. Es importante tener en cuenta que las reacciones adversas, aunque a veces sean graves o pongan en raros casos la vida en peligro, son controlables manejables y generalmente, aunque no invariablemente, se resuelven al cabo de 1 o 2 días de haber cesado la terapia con Proleukin. La decisión de continuar la terapia debe basarse en la gravedad y en el espectro de la toxicidad clínica.

Derrames de superficies serosas
Proleukin puede exacerbar derrames de superficies serosas. Deberá tenerse en cuenta el tratamiento de dichos derrames antes de la iniciación de la terapia con Proleukin, particularmente cuando estén localizadas en sitios anatómicos donde un empeoramiento puede impedir el funcionamiento de un órgano principal (p.ej. derrame pericárdico).

Infecciones
Las infecciones bacterianas existentes previamente deberán ser tratadas antes de iniciar una terapia con Proleukin. Las toxicidades asociadas con la administración de Proleukin podrían exacerbarse con la infección bacteriana concurrente.

La administración de Proleukin podría estar asociada con un incremento de incidencia y/o gravedad de infecciones bacterianas incluyendo septicemia, endocarditis bacteriana, tromboflebitis séptica, peritonitis y neumonía. Esto se ha notificado principalmente después de la administración por vía intravenosa. Excepto algunos casos debidos a *Escherichia coli*, los organismos causantes han sido *Stafiloccocus aureus* o *Stafilococcus epidermidis*. Durante la perfusión continua de Proleukin por vía intravenosa, se ha informado de incremento de incidencia y/o gravedad de infección local en el lugar del catéter. Los pacientes con catéteres centrales deberán ser tratados preventivamente con antibióticos.

Trastornos en el metabolismo de la glucosa
Existe la posibilidad de aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante el tratamiento con Proleukin. Se debe monitorizar la glucosa en sangre; prestándose especial atención a aquellos pacientes con diabetes preexistente.

Administración del fármaco
La administración de Proleukin produce fiebre y reacciones adversas gastrointestinales en la mayoría de los pacientes tratados a las dosis recomendadas. Para reducir la fiebre, podrá aplicarse una terapia concomitante con paracetamol, la cual puede ser instituida cuando vaya a administrarse el Proleukin. Puede añadirse Petidina a este tratamiento, para controlar los escalofríos asociados a la fiebre. Pueden utilizarse antieméticos y antidiarreicos según sea necesario para tratar las reacciones adversas gastrointestinales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Algunos pacientes con erupciones pruriginosas se benefician del tratamiento concomitante con antihistamínicos.

Pruebas clínicas y de laboratorio: Además de los análisis que se exigen normalmente para controlar a pacientes con carcinoma metastático de células renales, se recomiendan las siguientes pruebas para todos los pacientes sometidos a una terapia con Proleukin, antes de iniciarse el tratamiento y después periódicamente:

- *Análisis hematológicos ordinarios* – incluyendo recuento leucocitario (con recuento diferencial y de plaquetas). La administración de Proleukin podría causar anemia y trombocitopenia.
- *Química sanguínea* - incluidos balance de fluidos y electrolitos, glucosa en sangre, pruebas en la función renal y hepática.
- Se debe monitorizar muy de cerca a aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática preexistentes.
- *Radiografía de tórax y ECG* – La evaluación previa al tratamiento debe incluir radiografías de tórax y un electrocardiograma (ECG, más prueba de esfuerzo, si está indicada), y gasometría arterial. Se debe realizar un seguimiento de anormalidades u otras evidencias de isquemia cardiaca mediante pruebas adicionales para excluir una enfermedad arterial coronaria significativa.

En aquellos pacientes que reciben Proleukin intravenoso, se debe monitorizar la función circulatoria mediante la evaluación regular de la presión sanguínea y del pulso, y a través de la monitorización del funcionamiento de otros órganos, incluyendo el estado mental y la producción de orina. Se deben llevar a cabo evaluaciones con mayor frecuencia en el caso de pacientes que experimenten una disminución de la presión sanguínea. La hipovolemia se debe evaluar mediante la monitorización de la presión central.

Se debe monitorizar atentamente la función pulmonar en pacientes que desarrollen estertores o incremento de la tasa respiratoria o se quejen de disnea. La monitorización de la función pulmonar durante la terapia incluye oximetría de pulso y determinación de gases en sangre arterial.

Proleukin se considera esencialmente “exento de sodio”, ver sección 2.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha informado que combinando el tratamiento con cisplatino, vinblastina y dicarbacina puede producirse Síndrome de Lisis Fatal del Tumor. No está recomendada la administración simultánea de las sustancias mencionadas.

Rabdomiolisis grave y daño miocárdico incluso infarto de miocardio, miocarditis e hipoquinesia ventricular parece que aumentaron en pacientes tratados con Proleukin (intravenosamente) e interferón-alfa simultáneamente.

También se observó exacerbación de la presentación inicial de un número de trastornos autoinmunes e inflamatorios después del uso simultáneo de interferón-alfa y Proleukin, incluyendo glomerulonefritis inmunoglobulina A (IgA) creciente, miastenia oculo-bulbar grave, artritis inflamatoria, tiroiditis, pénfigo bulloso y síndrome de Stevens-Johnson. Se recomienda no tratar con Proleukin a los pacientes con enfermedad autoinmune preexistente (ver sección 4.3).

La administración concomitante de glucocorticoides podría disminuir la actividad de Proleukin y por lo tanto debe evitarse. Sin embargo, los pacientes que presenten signos o síntomas amenazantes de su vida, podrían ser tratados con dexametasona hasta que la toxicidad baje a un nivel aceptable.

La administración simultánea de medicamentos con efectos hepatotóxicos, nefrotóxicos, mielotóxicos o cardiotóxicos, podría aumentar la toxicidad del Proleukin en estos sistemas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los agentes antihipertensivos, tales como los betabloqueantes, podrían potenciar la hipotensión observada con Proleukin y por lo tanto deberá controlarse la presión arterial.

La administración de Proleukin puede alterar el metabolismo renal o hepático o la excreción de medicamentos administrados simultáneamente, dado que la administración de Proleukin resulta en una elevación reversible de las transaminasas hepáticas, bilirrubina, urea y creatinina séricas. Otros medicamentos con potencial nefrotóxico o hepatotóxico conocido deberían usarse con precaución (ver sección 4.4).

Proleukin puede afectar a la función del sistema nervioso central, por lo que pueden producirse interacciones después de la administración simultánea de medicamentos que actúan sobre el SNC. Proleukin puede alterar la respuesta del paciente a medicamentos psicotrópicos y por lo tanto estos pacientes deberán controlarse (ver sección 4.4).

El uso de medios de contraste posteriores a la administración de Proleukin podría producir una recaída de la toxicidad observada durante la administración de Proleukin. La mayoría de las incidencias se notificaron como ocurridas dentro de las 2 semanas después de la última dosis de Proleukin, pero alguna ocurrió meses más tarde. Por lo tanto, se recomienda no utilizar medios de contraste durante las 2 semanas posteriores al tratamiento con Proleukin.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han recibido tratamientos combinados, incluyendo dosis alta de Proleukin y medicamentos antineoplásicos, especialmente dacarbazina, cisplatino, tamoxifeno e interferón-alfa. Estas reacciones consisten en eritema, prurito e hipotensión, y ocurren a las pocas horas de administración de la quimioterapia. Estos incidentes requirieron intervención médica en algunos pacientes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y anticoncepción en hombres y mujeres
Tanto los hombres como las mujeres sexualmente activos deberían utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aldesleukina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales de experimentación son insuficientes para valorar la seguridad respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri- y post-natal. Se ha demostrado en ratas que Proleukin tiene efectos tóxicos a nivel de la madre y efectos embrioletales (ver también sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial para humanos.
Proleukin no debería administrarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para el paciente justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No hay información disponible sobre la excreción de la aldesleukina en leche materna.

Debido a que se desconocen las potenciales reacciones adversas serias en niños lactantes, las madres no deberían optar por la lactancia materna durante el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Proleukin puede afectar al funcionamiento del sistema nervioso central. Durante el tratamiento pueden aparecer alucinaciones, somnolencia, síncope, convulsiones y pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes no deberían conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan recuperado de estas reacciones adversas al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Se ha visto que la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas de Proleukin son generalmente dependientes de la dosis y del régimen de administración. Para información sobre la toxicidad del uso intravenoso ver la Ficha Técnica de Proleukin polvo para solución para perfusión.

La mayoría de las reacciones adversas son autolimitadas y pueden remitir dentro de 1 o 2 días después de interrumpir la terapia. La tasa de muertes relacionadas con el tratamiento en los 255 pacientes con carcinoma metastásico de células renales que recibieron Proleukin como agente único fue de un 4% (11/255). En pacientes tratados por vía subcutánea, menos del 1% falleció por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se ordenan según la frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con Proleukin:

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infecciones del tracto respiratorio, sepsis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, trombocitopenia.
Frecuentes:	Leucopenia, coagulopatías incluyendo coagulación intravascular diseminada, eosinofilia.
Poco frecuentes:	Neutropenia.
Raras:	Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, fiebre neutropénica.
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad.
Raras:	Anafilaxis.
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes:	Hipotiroidismo.
Frecuentes:	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia.
Frecuentes:	Acidosis, hiperglucemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperpotasemia, deshidratación, hiponatremia, hipofosfatemia.
Poco frecuentes:	Hipoglucemia.
Raras:	Diabetes mellitus.
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Ansiedad, confusión, depresión, insomnio.
Frecuentes:	Irritabilidad, agitación, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia, somnolencia.
Frecuentes:	Neuropatía, síncope, alteración en el habla, pérdida del gusto, letargia.
Poco frecuentes:	Coma, convulsiones, parálisis, miastenia.
Frecuencia no	Hemorragia intracranial/cerebral, accidente cerebrovascular,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

conocida:	leucoencefalopatía (ver información adicional más abajo en la tabla).
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Raras:	Trastorno del nervio óptico incluyendo neuritis óptica,
Trastornos cardiacos	
Muy frecuentes:	Taquicardia, arritmia, dolor en el pecho.
Frecuentes:	Cianosis, cambios del ECG transitorios, isquema miocárdica, palpitaciones, trastornos cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardiaca.
Poco frecuentes:	Miocarditis, cardiomiopatía, paro cardiaco, derrame pericárdico.
Raras:	Hipoquinesia ventricular.
Frecuencia no conocida:	Tamponamiento cardiaco.
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	Hipotensión.
Frecuentes:	Flebitis, hipertensión.
Poco frecuentes:	Trombosis, tromboflebitis, hemorragia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea, tos.
Frecuentes:	Edema pulmonar, derrame pleural, hypoxia, hemoptisis, epistaxis, congestión nasal, rinitis.
Raras:	Embolismo pulmonar, síndome de distress respiratorio en adulto.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas con o sin vómitos, diarrea, estomatitis.
Frecuentes:	Disfagia, dispepsia, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal incluyendo hemorragia rectal, hematemesis, ascitis, queilitis, gastritis.
Poco frecuentes:	Pancreatitis, obstrucción intestinal, perforación gastrointestinal incluyendo necrosis/gangrena.
Raras:	Activación de la enfermedad de Crohn quiescente.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de transaminasas hepáticas,elevación de fosfatasa alcalina, elevación de deshidrogenasa láctica, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia o hepatoesplenomegalia.
Raras:	Colecistitis, insuficiencia hepática con resultado mortal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Eritema y erupción, dermatitis exfoliativa, prurito, sudor.
Frecuentes:	Alopecia, urticaria.
Poco frecuentes:	Vitíligo, edema de Quincke.
Raras:	Erupción vesiculobullosa, síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia.
Poco frecuentes:	Miopatía, miositis.
Frecuencia no conocida	Rabdomiolosis
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Oliguria, aumento de urea en plasma, aumento de creatinina en plasma.
Frecuentes:	Hematuria, insuficiencia renal, anuria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción en el lugar de inyección*, dolor en el lugar de inyección*, inflamación en el lugar de inyección*, fiebre con o sin escalofríos, malestar, astenia y fatiga, dolor, edema, aumento de peso, pérdida de peso.
Frecuentes:	Mucositis, nódulo en el lugar de inyección, hipotermia, enfermedad de tipo gripal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raras:	Necrosis en el lugar de inyección.

Notas:
* La frecuencia de la reacción en el lugar de inyección, el dolor y la inflamación es menor tras la administración por perfusion intravenosa.

Leucoencefalopatía
Se han notificado casos raros de leucoencefalopatía asociada con Proleukin en la literatura, mayoritariamente en pacientes tratados por infección VIH. En algunos casos también había otros factores de riesgo como infecciones oportunistas, administración concomitante de interferones así como ciclos múltiples de quimioterapia que pueden predisponer la población tratada a este evento.

Síndrome de extravasación capilar
El síndrome de extravasación capilar puede estar asociado con arritmias cardíacas (supraventricular y ventricular), angina, infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria con intubación, hemorragia gastrointestinal o infarto, insuficiencia renal, edema y cambios del estado mental (ver sección 4.4). La frecuencia y severidad del síndrome de extravasación capilar es más baja después de la administración subcutánea que de la perfusión continua intravenosa.

Manifestaciones graves de eosinofilia
La mayoría de los pacientes presentaron linfocitopenia y eosinofilia durante el tratamiento, con una linfocitosis de rebote a las 24-48 horas posteriores a la administración del tratamiento. Estos pueden estar relacionados con el mecanismo de actividad antitumoral de Proleukin. Se han notificado manifestaciones graves de eosinofilia, incluyendo infiltración eosinofílica de los tejidos cardiacos y pulmonares.

Vasculitis cerebral
Se ha comunicado vasculitis cerebral tanto aislada como en combinación con otras manifestaciones. También se ha comunicado vasculitis cutánea y leucocitoclástica por hipersensibilidad. Algunos de estos casos responden al tratamiento con corticosteroides.

Reacciones adversas con el tratamiento concomitante con interferon alfa
Raramente se ha comunicado efectos indeseados en asociación con el tratamiento simultáneo con interferón alfa: glomerulonefritis IgA creciente, miastenia oculo-bulbar grave, artritis inflamatoria, tiroiditis, pénfigo bullar, rabdiomiolisis y síndrome de Stevens-Johnson. Rabdomiolisis grave y daño miocárdico incluso infarto de miocardio, miocarditis e hipoquinesia ventricular parece que aumentaron en pacientes tratados con Proleukin (por vía intravenosa) e interferón-alfa simultáneamente (ver sección 4.5).

Infección bacteriana
Se han notificado: infección bacteriana o exacerbación de infección bacteriana incluso septicemia, endocarditis bacteriana, tromboflebitis séptica, peritonitis, neumonía e infección local en la zona del catéter (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas que siguen al uso del Proleukin están relacionadas con la dosis, por lo que es de esperar que los pacientes experimenten estos efectos de modo más marcado cuando se les administren dosis superiores a las recomendadas. Las reacciones adversas generalmente suelen remitir cuando se suspende el tratamiento. Cualquier síntoma que continúe debe ser tratado con terapia de apoyo. Los efectos tóxicos que supongan un riesgo para la vida pueden aliviarse mediante la administración intravenosa de dexametasona, lo que puede resultar en una pérdida de los efectos terapéuticos de Proleukin.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, citokinas e inmunomoduladores, interleukinas, aldesleukina. Código ATC: L03AC01

Proleukin actúa como regulador de la respuesta inmune. Son comparables las actividades biológicas de la aldesleukina e interleukina-2 humana, una linfoquina de origen natural. La administración *in vivo* de Proleukin en animales y humanos produce múltiples efectos inmunológicos de forma dosis-dependiente. La administración de aldesleukina en modelos de tumores murinos ha demostrado que reduce tanto el crecimiento como la propagación del tumor. El mecanismo exacto mediante el cual la inmunoestimulación mediada por aldesleukina conduce a la actividad antitumoral aún no se conoce.

Población geriátrica
Un número muy bajo de pacientes mayores de 65 años de edad participó en los ensayos clínicos de Proleukin. Las tasas de respuesta en pacientes mayores de 65 años de edad resultaron similares en comparación con aquéllas de pacientes de edad inferior a los 65 años. La mediana del número de ciclos y la mediana del número de dosis por ciclo fueron similares entre los pacientes más mayores y más jóvenes (ver secciones 4.2 y 5.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de IL-2 tras la administración intravenosa o subcutánea de aldesleukina en pacientes con carcinoma de células renales metastásico y menaloma maligno metastásico son los siguientes:

Absorción y distribución
El perfil farmacocinético de aldesleukina se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas que se alcanzan después de una perfusión intravenosa corta, seguidas de una rápida distribución al espacio extravascular. Tras una administración subcutánea, se alcanzan los niveles pico en sangre de 2 a 6 horas después de la inyección.
La biodisponibilidad absoluta de aldesleukina administrada por vía subcutánea varía entre un 31-47%. Después de la administración de aldesleukina mediante una perfusión intravenosa continua fija y de una perfusión intravenosa continua decreciente, la t_{max} media de IL-2 fue de 11 horas y 4,4 horas, respectivamente. Comparado con los niveles plasmáticos tras la administración subcutánea, los niveles plasmáticos observados después de la administración de aldesleukina mediante perfusión intravenosa continua fija y perfusión intravenosa continua decreciente son 3,20 y 1,95 veces superiores.

Los niveles séricos de aldesleukina observados tras la administración intravenosa son propocionales a la dosis de Proleukin.

Biotransformación y eliminación
Las curvas de semi-vida sérica de la aldesleukina en humanos después de la administración en bolo vía intravenosa se pueden describir como bi-exponenciales. La semi-vida en fase α es de 13 minutos y la semi-vida en fase β es de 85 minutos. La fase α es responsable del aclaramiento del 87% de la inyección en bolo. El índice de aclaramiento medio de la aldesleukina de Proleukin en pacientes con cáncer es de 155 a 420 mL/min. Los parámetros farmacocinéticos basados en un estudio reciente, en el que Proleukin se administraba vía intravenosa a pacientes con carcinoma metastásico de células renales y melanoma metastásico, (n=4 CMCR, 16 melanoma metastásico) fueron comparables a los resultados obtenidos en estudios previos, con un aclaramiento medio de 243,2 a 346,3 mL/min y una semi-vida terminal ($t_{1/2}$) de 100,4 a 123,9 min.
Las cinéticas subcutáneas pueden describirse cómo un modelo de un compartimento. La vida-media de absorción de la IL-2 es de 45 minutos, mientras que la vida-media de eliminación es de 3-5 horas. La vida-media estimada más larga, comparada con el resultado vía intravenosa se debe probablemente a la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

absorción continuada de IL-2 del lugar de la inyección subcutánea durante la fase de eliminación del plasma.

El riñón es la principal vía de aclaramiento de IL-2 recombinante (IL-2r) en animales y la mayor parte de la dosis inyectada se metaboliza en el riñón, sin que aparezca en la orina aldesleukina biológicamente activa. Un camino de eliminación secundario está mediado por un receptor de IL-2. Este proceso activo es inducido por dosificación crónica. Después de un periodo sin aldesleukina entre ciclos de dosis (9-16 días), el aclaramiento de IL-2 retorna a sus valores originales.

Inmunogenicidad
Cincuenta y siete de 77 pacientes (74%) con carcinoma metastásico de células renales (CMCR) tratados con un régimen de dosificación de Proleukin cada 8 horas y 33 de 50 pacientes (66%) con melanoma metastásico tratados con diversos regímenes de dosificación intravenosos desarrollaron títulos bajos de anticuerpos anti-aldesleukina no-neutralizantes. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en este grupo de pacientes, pero se han detectado en 1/106 (<1%) pacientes tratados con Proleukin intravenoso usando una amplia variedad de pautas de dosificación. Se desconoce el significado clínico de los anticuerpos anti-aldesleukina.

En un estudio reciente se examinó la influencia de los anticuerpos anti-IL2 en la farmacocinética de Proleukin después un ciclo de tratamiento administrado en forma de perfusión intravenosa durante 15 minutos en pacientes con carcinoma metastásico de células renales o melanoma metastásico. El 84,2% de los pacientes de este estudio desarrolló anticuerpos anti-IL2. La formación de anticuerpos anti-IL2 después de un ciclo de tratamiento no resultó en una disminución de la exposición a aldesleukina en el carcinoma metastásico de células renales o en el melanoma metastásico. En general, la concentración en el estado estacionario (Css) y la semi-vida de eliminación ($t_{1/2}$) fueron comparables entre el Ciclo 1 y el Ciclo 2 en pacientes con anticuerpos anti-aldesleukina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No se han llevado a cabo estudios formales para pacientes con insuficiencia renal pre-existente. Se evaluó la farmacocinética de aldesleukina tras la administración intravenosa en bolo de IL-2 en una pequeña población de 15 pacientes con cáncer que estaba desarrollando toxicidad renal. El aclaramiento de creatinina (CLcr) disminuyó tras la administración de dosis repetidas de IL-2. La disminución del CLcr no se asoció a una disminución del aclaramiento de IL-2.

Población geriátrica
No se han llevado a cabo estudios clínicos formales para comparar la farmacocinética, eficacia o seguridad de Proleukin en pacientes geriátricos con respecto a pacientes más jóvenes. Dado que con la edad se puede producir un deterioro de la función renal y hepática, se recomienda precaución durante el tratamiento de dichos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.1).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos obtenidos en estudios de toxicidad de dosis repetidas y de tolerancia local en animales no aportan información adicional a la mencionada en otras secciones de la Ficha Técnica. No se han evaluado los efectos de la aldesleukina en la fertilidad, en el desarrollo embrionario temprano y en el desarrollo prenatal y postnatal. Estudios de desarrollo embrionario y fetal en ratas han demostrado embrioletalidad en presencia de toxicidad materna. No se observó teratogenicidad en ratas.
No se ha evaluado la mutagenicidad o carcinogenicidad para la aldesleukina. El potencial mutagénico y carcinogénico se considera bajo debido a las similitudes de estructura y función entre la aldesleukina y la IL-2 endógena.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Lauril sulfato de sodio
Dihidrógenofosfato de sodio dihidrato (ajustador del pH)
Hidrógenofosfato de disodio dihidrato (ajustador del pH)

6.2. Incompatibilidades

Otros procedimientos de reconstitución distintos de los recomendados podrían producir una incompleta bioactividad y/o formación de proteína biológicamente inactiva.
El uso de agua bacteriostática para inyección o inyección de cloruro sódico al 0,9% debe evitarse debido a incremento de agregación.

Proleukin no debe mezclarse con otros medicamentos a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

En la administración de Proleukin, se recomienda que no se utilicen filtros en línea. Los bioensayos muestran una pérdida significativa de aldesleukina cuando se usan filtros.

6.3. Periodo de validez

3 años
Después de la reconstitución 24 horas.
Proleukin diluido debe ser usado dentro de las 48 horas posteriores a la reconstitución incluyendo el tiempo necesario para la perfusión.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C–8ºC (en nevera). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física para usar Proleukin reconstituido según las instrucciones es de hasta 48 horas almacenado en frigorífico y a temperatura ambiente (entre 2 y 30ºC).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debería usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente el tiempo y las condiciones en que se utilice son responsabilidad del usuario y no deberían ser más de 24 horas entre 2 y 8ºC, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Proleukin se suministra en viales de 5 ml de vidrio trasparente Tipo I de un solo uso con un tapón de goma sintética.
El producto se suministra en envase de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

<u>Reconstitución de Proleukin polvo para solución para inyección:</u>

Los viales (que contienen 22 millones de UI de aldesleukina) deben ser reconstituidos con 1,2 ml de agua para inyección. Después de la reconstitución la solución contiene 18 millones UI de aldesleukina por mililitro. La solución reconstituida tiene un pH de 7,5 (rango 7,2 – 7,8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Utilizando jeringa y aguja estériles para inyección, inyectar 1,2 ml de agua para inyección en el vial de Proleukin. Dirigir el diluyente contra la pared del vial para evitar exceso de espuma. Girar suavemente para facilitar la disolución completa del polvo. No agitar. La dosis apropiada se extrae del vial con una jeringa estéril y se diluye para la administración.

Como para todos los medicamentos parenterales, inspeccionar visualmente el contenido en partículas y la decoloración antes de la administración de la solución reconstituida. La solución puede ser ligeramente amarilla.

El producto debería llevarse a temperatura ambiente antes de administrarse.

Pautas de dilución para la perfusión intravenosa continua:
La dosis total diaria de aldesleukina reconstituida debe ser diluida según sea necesario, hasta 500 ml con solución para perfusión de glucosa al 50 mg/ml (5%) conteniendo 1 mg/ml (0,1%) de albúmina humana, y administrada en perfusión continua i.v. durante 24 horas.
Orden de adición: La albúmina humana debe añadirse y mezclarse con solución de glucosa antes de añadirse la aldesleukina reconstituida.

La albúmina humana se añade para proteger de la pérdida de bioactividad.

Usar una sola vez. Cualquier parte de la solución no utilizada, el vial la jeringa empleada para la reconstitución deben ser eliminados adecuadamente, de acuerdo con las disposiciones locales para el manejo de residuos biopeligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 58.653

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Marzo 1990
Fecha de la renovación de la autorización: Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2017

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios