

PROLEUKIN® 9 X 10⁶ UI sc
Aldesleukina

CHIRON

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Proleukin®, 9x10⁶ UI sc

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Proleukin®, polvo para solución inyectable, contiene aldesleukina, una proteína con un peso molecular aproximado de 15.600 daltons. Se obtiene por tecnología DNA recombinante de una cepa de E. coli que posee una modificación por ingeniería genética del gen de la IL-2 humana. Esta IL-2 humana recombinante modificada difiere de la IL-2 natural en que:

- a) la molécula no está glicosilada, ya que se obtiene del E. coli.
- b) la molécula carece de alanina N-terminal.
- c) la molécula tiene cambiado el aminoácido cisteína de la posición 125 por serina.

Los dos cambios de aminoácidos dan como resultado una molécula de IL-2 más homogénea. Las propiedades biológicas de la aldesleukina y de la IL-2 humana natural, una linfoquina producida de forma natural, son similares, ya que ambas regulan la respuesta inmune.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Proleukin® se presenta en polvo para solución inyectable.

4. PROPIEDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de carcinoma de células renales metastásico.

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®.

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 método de administración.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá leerse atentamente las secciones sobre "Contraindicaciones" y "Precauciones especiales para el uso".

Proleukin® se administrará en inyección subcutánea (sc).

Se recomienda el siguiente régimen de dosificación, para tratar pacientes adultos con carcinoma de células renales metastásico:

18 x 10⁶ UI en inyección subcutánea (sc) diariamente durante 5 días, seguido de 2 días de descanso. Durante las 3 semanas siguientes 18 x 10⁶ UI sc los días 1 y 2 de cada semana seguidos de 9 x 10⁶ UI los días 3-5. Los días 6 y 7 no se administrará tratamiento.

Después de 1 semana de descanso este ciclo debería repetirse durante 4 semanas.

Ciclos de mantenimiento como el descrito anteriormente puede administrarse a los pacientes que respondan o tengan la enfermedad estabilizada.

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

Ancianos: Pueden ser más propensos a los efectos secundarios de Proleukin®, por lo que se recomienda precaución en el tratamiento de dichos pacientes.

Niños: No ha sido establecida todavía la seguridad y eficacia de Proleukin® en los niños.

4.3 Contraindicaciones:

La terapia con Proleukin® está contraindicada en los siguientes pacientes:

1. Pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 *
2. Pacientes con presencia simultánea de un estado funcional ECOG 1 o mayor* y 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®.
3. Pacientes con un historial significativo o evidencia actual de enfermedad cardíaca grave. En casos dudosos debe realizarse una prueba de esfuerzo.
4. Pacientes con evidencia de infección activa grave que requiere terapia con antibióticos.
5. Pacientes con PaO₂ < 60 mm Hg en reposo.
6. Pacientes con disfunción grave pre-existente en un órgano principal.
7. Pacientes con metástasis en el Sistema Nervioso Central o convulsiones, a excepción de pacientes con metástasis cerebrales tratadas con éxito (TC negativa; neurológicamente estables)
8. Pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad a la IL-2 humana recombinante.

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 alógrafos.
4. Pacientes que probablemente necesiten corticosteroides.
5. Pacientes con enfermedad autoinmune preexistente.

*ECOG: ver "Selección de Pacientes" dentro de la sección "Advertencias especiales y precauciones para el uso".

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

Selección de pacientes

Ver también la sección de "Contraindicaciones".

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes con carcinoma de células renales metastásico 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 presentes al comenzar el tratamiento: El grupo de muy bajo riesgo no presenta ningún factor de riesgo; el grupo de bajo factor de riesgo presenta un factor de riesgo; 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 de el tiempo de supervivencia disminuye con el número de factores de riesgo presentes. Pacientes que presenten los tres factores de riesgo no deberán ser tratados con Proleukin®.

Los factores de riesgo son los siguientes:

- Estado funcional ECOG 1 o mayor*
- Tiempo de diagnóstico del tumor primario para terapia con Proleukin® < 24 meses.

- Metástasis en ≥ 2 lugares, cuando las metástasis pulmonares, óseas u "otras" se cuenten como un sitio único de metástasis.

*ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0 = actividad normal; 1 = con síntomas pero tratamiento ambulatorio; 2 = encamado menos del 50% del tiempo; 3 = encamado más del 50% del tiempo.

Proleukin® deberá ser utilizado solamente bajo la supervisión de un médico cualificado, experimentado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer. El tratamiento por vía subcutánea se puede administrar en un ambulatorio por personal sanitario cualificado

Si ocurrieran efectos adversos graves, la dosis deberá ser modificada de acuerdo con lo especificado en el apartado "Posología y método de administración". Es importante tener en cuenta que los efectos adversos, aunque a veces graves o que pongan en raros casos la vida en peligro, son manejables y generalmente, aunque no invariablemente, se resuelven al cabo de 1 o 2 días de haber cesado la terapia con Proleukin®. La decisión para continuar la terapia debe basarse en la gravedad y el espectro de la toxicidad clínica.

La administración de Proleukin® produce fiebre y efectos secundarios 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 asociada a la fiebre. Puede utilizarse antieméticos y antidiarréicos según sea necesario para tratar los efectos secundarios gastrointestinales. Algunos pacientes con erupciones pruríticas se benefician del tratamiento concomitante con antihistamínicos.

La administración de Proleukin® ocasiona la elevación reversible de las transaminasas hepáticas, la bilirrubina sérica, la urea y la creatinina séricas. Los pacientes con disfunción hepática o renal pre-existente deben ser monitorizados muy de cerca. El metabolismo renal o hepático o excreción de otros medicamentos conjuntamente administrados puede alterarse con la administración de Proleukin®. Otros medicamentos con nefrotoxicidad o hepatotoxicidad conocidas o potenciales deben ser utilizados con cautela.

Además, Proleukin® puede exacerbar efusiones de superficies serosas. Deberá tenerse en cuenta el tratamiento de dichas efusiones 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 (efusiones pericardiales).

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 sicótropos.

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

El Proleukin® podría exacerbar síntomas de 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 terapia con Proleukin®.

Proleukin® puede exacerbar una enfermedad autoinmune pre-existente, con resultado de complicaciones que amenacen la vida del paciente. Debido a que no todos los pacientes que desarrollan fenómenos autoinmunes asociados a Interleukina 2 tienen una historia previa de enfermedad autoinmune, debe asegurarse atención y monitorización estrecha de anomalías tiroideas u otros fenómenos

autoinmunes potenciales. Pocos pacientes con enfermedad de Crohn inactiva tuvieron activación de su enfermedad cuando fueron tratados con Proleukin®, necesitando intervención quirúrgica.

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, neumonía. Excepto algunos casos debidos a E. coli, los organismos causantes han sido Stafilococcus aureus, o Stafilococcus epidermidis.

La administración de Proleukin® podría causar anemia y trombocitopenia. En consecuencia, todos los pacientes deberán monitorizarse durante el tratamiento por los efectos hematológicos.

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 - WBC (incluyendo recuento diferencial y de plaquetas).
- Química sanguínea - incluidos electrolitos, pruebas en la función renal y hepática.
- Radiografía de tórax.

ECG basal (más prueba de esfuerzo, si está indicada), estado funcional, signos vitales, evaluación objetiva para enfermedad coronaria vascular y, en pacientes con historial de fumadores o de enfermedad respiratoria, se recomienda hacer pruebas de función respiratoria con gases en sangre arterial, como complemento al historial y examen físico, en la evaluación de los pacientes previa al tratamiento.

Reacciones locales son comunes en pacientes con tratamiento por vía subcutánea, algunas veces con necrosis. Los efectos pueden reducirse cambiando el lugar de la inyección en el cuerpo.

Con frecuencia, se dan casos de síndrome de pérdida capilar, con hipotensión, pero la frecuencia y la severidad son más bajas después de la administración sc que con la infusión continua iv. Estos ocurren generalmente a las pocas horas de haber iniciado el tratamiento con Proleukin®. En algunos pacientes la hipotensión se resuelve sin terapia, en otros se requiere un tratamiento con uso cauteloso de fluidos iv, albúmina o en los casos más rebeldes, bajas dosis de dopamina. Si estas medidas no dieran resultado, la terapia con Proleukin® deberá interrumpirse.

Si se administran fluidos intravenosos, debe sopesarse los beneficios potenciales de la expansión de volumen intra-vascular con el riesgo de edema pulmonar secundario a la pérdida capilar. El balance de fluidos y electrolitos debe monitorizarse en todos los pacientes porque Proleukin® puede causar disfunción renal con oliguria.

La función pulmonar debe ser monitorizada continuamente en pacientes que desarrollen un incremento de la tasa respiratoria o se quejen de disnea. Algunos pacientes pueden requerir intubación para el manejo del fallo respiratorio transitorio, pero esto ocurre raramente en pacientes tratados con Proleukin® vía sc.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El Proleukin® puede afectar a la función del sistema nervioso central, por lo que pueden ocurrir interacciones después de la administración simultánea de medicamentos que actúan sobre el SNC.

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

La administración concomitante de glucocorticoides podría disminuir la actividad de Proleukin®. 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.

Los agentes antihipertensivos, tales como los betabloqueantes, podrían potenciar la hipotensión observada con Proleukin®.

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.

4.6 Embarazo y lactancia.

Proleukin® no debe administrarse a personas fértiles, hombre o mujer, que no practiquen contracepción efectiva. La seguridad de este medicamento para uso en embarazos humanos no ha sido establecida. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad respecto a la reproducción, desarrollo de fetos y/o embriones, curso de la gestación y desarrollo peri y postnatal.

No hay información disponible sobre la excreción de la aldesleukina en leche humana, ni sobre sus efectos en la lactancia, por lo que Proleukin® no debe administrarse a madres lactantes.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria.

El Proleukin® produce efectos adversos que afectan a la capacidad para conducir y usar máquinas.

Los pacientes no deberían conducir ni manejar maquinaria hasta que se hayan recuperado de estos efectos secundarios.

4.8 Efectos secundarios

Se ha demostrado que la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios de Proleukin® son generalmente dependientes de la dosis y el régimen de administración. La mayoría de los efectos secundarios son autolimitados y pueden remitir dentro de 1 o 2 días de después de interrumpir la terapia. Un pequeño número de pacientes (menos del 1%) murieron por efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Efectos secundarios	administración sc % (N=103)	
	grados 1-2*	grados 3-4*
Sistema cardiovascular		
hipotensión	10	2
taquicardia	1	-
dolor de pecho incluyendo angina de pecho	4	-
hipertensión	2	-
palpitaciones	1	-
isquemia cerebral	-	1
Riñones		
oliguria	-	1
creatinina séricas elevadas	11	5
hematuria	1	-
fallo renal	-	2
Tracto respiratorio		
disnea	7	-
tos	8	-
infección de las vías respiratorias	1	-
Hígado		
hiperbilirrubinemia	3	-
elevación de las: transaminasas	23	1
fosfatasa alcalina	22	-
deshydrogenasa láctica	51	3
Tracto gastrointestinal		
Náuseas y/o vómito	72	3
Diarrea	38	1
Anorexia	21	7
Dispepsia	1	-
Gastritis	1	-
Constipación	1	-
Obstrucción intestinal	1	-
Sangre		
Anemia	55	4
Trombocitopenia	1	2
Leucopenia	3	3
Linfedema	-	1
Sistema nervioso		
Confusión/mareo	3	-
Somnolencia	3	-
Depresión	1	-
Alucinaciones	2	-
Desórdenes neurológicos periféricos o centrales	1	1
Ataxia	1	-
Hallazgos anormales de laboratorio		
Hipertiroidismo	5	1
Hipotiroidismo	3	-

Efectos secundarios	administración sc % (N=103)	
	grados 1-2*	grados 3-4*
Piel y membranas mucosas		
eritema	8	-
sarpullido	10	-
conjuntivitis	2	-
mucositis	3	-
prurito	12	2
trastornos en la piel en el lugar de la inyección	14	1
reacciones locales	39	3
dolor	5	2
necrosis	2	-
Otros efectos secundarios		
edema	7	-
fiebre	70	18
escalofríos	54	1
malestar	19	7
dolor	11	2
dolor de cabeza	1	1
artralgia	1	1
hipotermia	12	1
pérdida del gusto	1	-
deshidratación	1	1

* Clasificación: grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = muy grave.



4.9 Sobredosificación

Los efectos secundarios colaterales que siguen al uso del Proleukin® están relacionados 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El Proleukin® actúa como regulador de la respuesta inmune.

La administración de aldesleukina en modelos de tumores murinos ha demostrado que reduce tanto el crecimiento como la propagación del tumor. El mecanismo mediante el cual la inmunoestimulación mediada por aldesleukina conduce a la actividad antitumoral aún no es conocido.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las curvas de semi-vida sérica de la aldesleukina en humanos después de la administración en bolo iv se pueden describir como bi-exponenciales. El $T_{1/2} \alpha$ es de 13 minutos y el $T_{1/2} \beta$ es de 85 minutos. La fase α es responsable del aclaramiento del 87% de la inyección en bolo. Los niveles séricos observados son proporcionales a la dosis de aldesleukina.

Las cinéticas sc pueden describirse como 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 5.3 horas. La vida-media estimada más larga, comparada con el resultado iv se debe probablemente a la absorción continuada de IL-2 del lugar de la inyección sc durante la fase de eliminación del plasma. La biodisponibilidad absoluta varía entre el 35-47%.

El riñón es la principal vía de aclaramiento de IL-2r en animales y la mayor parte de la dosis inyectada se metaboliza en el riñón, sin que aparezca en la orina ninguna aldesleukina activa. Un camino de eliminación secundario está mediado por un receptor. Este proceso activo es inducido por dosificación crónica. Después de un periodo sin medicamento entre ciclos de dosis el aclaramiento de IL-2 retorna a sus valores originales. Los niveles de aclaramiento observados en humanos después de una infusión corta iv (15 minutos) y después de 24 horas de infusión iv continua varía entre 140-300 ml/min.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Ninguno.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cada vial reconstituido con 0,6 ml de agua estéril para inyectables, USP da 0,5 ml de solución conteniendo 9 millones UI de aldesleukina y los siguientes excipientes: 25 mg manitol, y 0,1 mg dodecil sulfato sódico, tamponados con fosfatos sódicos a pH 7.5 (rango 7.2 a 7.8).

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 por el incremento de agregación.

Proleukin® no debe mezclarse con otros medicamentos.

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 Caducidad

La caducidad del producto es de 24 meses a partir de su fecha de fabricación.

No usar viales de Proleukin® liofilizado después de la fecha de caducidad marcada en el vial.

Proleukin® reconstituido puede ser almacenado hasta 24 horas.

Nota: Este producto no contiene ningún preservador antimicrobiano.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar los viales de Proleukin® liofilizado en un frigorífico entre 2-8°C. Proleukin® reconstituido puede ser almacenado en frigorífico y a temperatura ambiente (entre 2 y 30°C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Proleukin® 18 x 10⁶ UI sc se presenta en viales de un solo uso, de cristal transparente, de 5 ml con tapón de goma, de cada uno de los cuales se obtiene 0,5 ml de solución que contiene 9 x 10⁶ UI de aldesleukina una vez reconstituido de acuerdo a las instrucciones.

6.6 Instrucciones de uso y manejo

PAUTAS DE RECONSTITUCIÓN: cada vial de Proleukin® 9 x 10⁶ UI sc debe reconstituirse con 0,6 ml de agua estéril para inyección. Dirigir el disolvente contra la pared del vial para evitar la formación de espuma en exceso. Girar suavemente hasta que se disuelva totalmente el contenido del vial. **No agitar.** La solución resultante debe ser un líquido transparente e incoloro que contiene 9 millones de UI de aldesleukina por 0,5 ml.

PAUTAS DE DILUCIÓN: No es necesario diluir posteriormente para la administración sc.

Proleukin® no contiene preservadores. Es esencial que la solución sea preparada usando técnicas asépticas.

6.7 Nombre o logotipo y domicilio permanente o lugar oficialmente registrado de negocios de el propietario de la autorización de comercialización

Chiron B.V.

Paasheuvelweg 30

1105 BJ Amsterdam

The Netherlands

7. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN COMERCIAL

Registrado en la D.G.F.P.S. 62.286

8. FECHA DE REVISIÓN DEL SPC

Marzo de 1997.

CHIRON