



Proleukin®

Pó liófilo injetável

18×10^6 U.I.

PROLEUKIN®
Interleucina-2 recombinante (IL-2r)
Aldesleucina 1,1 mg (18 x 10⁶ U.I.)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PROLEUKIN®

interleucina-2 recombinante (aldesleucina)

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável

1 frasco-ampola com 18 x 10⁶ U.I. (em 1 mL da solução após reconstituição com água para injeção)**USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de PROLEUKIN® contém:

Interleucina-2 recombinante (aldesleucina) 18 x 10⁶ U.I. (corresponde a 1,1 mg em 1 mL da solução após reconstituição com 1,2 mL de água para injeção).

Excipientes: manitol, dodecilssulfato de sódio, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

PROLEUKIN® é indicado no tratamento do carcinoma renal metastático e do melanoma metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Carcinoma Renal Metastático**

A terapia de citocinas tem demonstrado poder induzir respostas objetivas e têm um impacto modesto na sobrevida em subgrupos de pacientes selecionados.

Pacientes que receberam a interleucina-2 (IL-2), com ou sem linfócitos assassinos ativados por linfocinas parecem ter uma taxa de resposta global semelhante àquelas que receberam interferon-alfa, mas cerca de 5% dos pacientes adequadamente selecionados tiveram remissões completas duradouras. [Rosenberg SA, 1987; Fisher RI, 1988; Weiss GR, 1992; Rosenberg SA, 1994; Fyfe G, 1995.]

Associações de IL-2 e interferon têm sido estudados, mas os resultados não mostraram ser melhores do que altas doses de IL-2 isoladamente. [Atkins MB, 1993]

A dose ótima de IL-2 é desconhecida. A terapia com doses elevadas parece estar associada com maiores taxas de resposta, embora com mais efeitos tóxicos.

Regimes de administração em baixa dose pode manter a eficácia com menos efeitos tóxicos, especialmente hipotensão [Yang JC, 1994].

A administração ambulatorial subcutânea também demonstrou respostas com aceitáveis efeitos tóxicos [Sleijfer DT, 1992].

Deve-se considerar como primeira opção IL-2 em doses altas para os pacientes que têm acesso a esse tipo de tratamento e que apresentam em particular histologia de células claras com características alveolares e/ou forte expressão de anidrase carbônica por imuno-histoquímica.

Protocolo de altas doses

- Interleucina-2 recombinante: 600.000 U/kg a 720.000 U/kg [National Cancer Institute (NCI)] original, diluída em 100 mL de solução glicosada 5%, acrescida de 10 mL de albumina 20%, EV, durante 15 minutos, de 8/8 h por até no máximo 14 doses seguidas; 9 a 14 dias depois, administrar novo ciclo com as mesmas doses (1 ciclo com duas partes).

A experiência de fase II do NCI, com 227 pacientes tratados com IL-2 EV em doses altas, mostrou resposta completa (RC) de 9,3%, resposta parcial (RP) de 9,7% e resposta global (RG) de 19%. É importante ressaltar que, dos pacientes que tiveram resposta objetiva, 50% mantiveram-na. Ademais, dos 21 pacientes que atingiram RC, 17 (81%) permaneceram com a resposta mantida [Rosenberg SA, 1998].

A maioria dos pacientes que responde, o faz após o primeiro ciclo de IL-2 [Lindsey KR, 2000]; portanto, só devem receber mais de 1 ciclo de IL-2 EV em doses altas aqueles que obtiverem, pelo menos, RP.

Dois estudos randomizados demonstraram maiores taxas e duração de resposta da IL-2 EV em doses altas em relação a IL-2 EV ou IL-2 SC em doses baixas [Yang JC, 2003] ou a IL-2 e IFN, ambos SC [McDermott DF, 2005].

Análise retrospectiva sugeriu que tumores do tipo não células claras, ou células claras com presença de variante papilifera, ou sem características histológicas alveolares, ou com mais de 50% de característica histológica granular respondem pobramente à IL-2 em doses altas (1 em 33 pacientes). Por outro lado, pacientes com mais de 50% de padrão alveolar e ausência de componentes papilíferos e granulares apresentaram 39% de resposta [Upton MP, 2005]. Embora esses dados decorram de avaliação retrospectiva, eles podem servir de parâmetro na indicação de um tratamento tóxico e de alta complexidade, como é o caso de IL-2 em doses altas.

Outro parâmetro que se mostrou útil como preditor de resposta a IL-2 em doses altas foi a expressão da anidrase carbônica IX. Em uma análise retrospectiva, com 66 pacientes dos quais 41 (62%) tinham hiperexpressão da enzima (definida como > 85% de marcação por imuno-histoquímica, usando o anticorpo MN-75), observou-se que 21 de 27 (78%) respondedores à IL-2 apresentavam alta expressão da enzima em comparação com 20 de 39 (51%) não respondedores ($p=0,04$) [Atkins M, 2005].

Melanoma Metastático

As duas terapias biológicas que parecem ser mais ativas contra o melanoma metastático são o interferon alfa e a interleucina-2 (IL-2). As taxas de resposta nos regimens contendo IL-2 variam de 10% a 20%. (Atkins MB, 1999; Atkins MB, 2000; Rosenberg SA, 1994).

Bioquimioterapia

Em pacientes com envolvimento predominantemente cutâneo (e/ou linfonodal), é indicado como tratamento de primeira linha a IL-2 em dose alta, 600.000 U/kg, mais albumina 20% 10 mL EV durante 15 minutos de 8/8 horas, no máximo até 14 doses, seguida de nova série com a mesma dose 9 a 14 dias depois (1 ciclo com duas partes). Reavaliar resposta após 6 semanas. Se houver resposta, repetir por mais duas vezes o mesmo tratamento. Pacientes que progrediram com bioquimioterapia sem envolvimento do sistema nervoso central podem ser considerados para tratamento com IL-2 em dose alta

Pacientes que não respondem à QT e não têm envolvimento de sistema nervoso central podem ser considerados para tratamento com agentes biológicos como IL-2 em altas doses.

Estudos selecionados de fase II com bioquimioterapia mostram resposta global de 40 a 60% e resposta completa de 10 a 30%. Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes têm obtido respostas por mais de 3 anos, sugerindo cura. Estudos randomizados, entretanto, têm mostrado resultados negativos, com exceção do estudo conduzido no MDACC [Buzaid AC, 2004].

O maior estudo randomizado realizado até hoje foi conduzido pelo intergrupo americano e comparou bioquimioterapia concomitante (regime modificado do MDACC) versus QT com CVD [Atkins MB, 2008]. Esse estudo, com um total de 415 pacientes, foi negativo para SG (HR=0,95, IC de 95%: 0,78-1,17, p=0,639) e mostrou uma taxa de resposta global de 19,5 versus 13,8% em favor da bioquimioterapia, mas a diferença não foi significativa (p=0,140).

O único estudo positivo de bioquimioterapia foi o estudo de fase III conduzido pelo MDACC com aproximadamente 90 pacientes por braço. Esse estudo mostrou aumento significativo de resposta (48 versus 25%, p=0,001), tempo livre de progressão (4,9 versus 2,4 meses, p=0,008) e SG (11,9 versus 9,2 meses, p=0,06 por *log rank* e 0,03 pelo teste de Wilcoxon) em favor dos pacientes tratados com bioquimioterapia versus CVD somente [Eton O, 2002].

REFERÊNCIAS:

- Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, et al.: Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 11 (4): 661-70, 1993.
- Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, et al. Carbonic Anhydrase IX Expression Predicts Outcome of Interleukin 2 Therapy for Renal Cancer. *Clinical Cancer Research* May 2005; 11: 3714
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, et al. Phase III Trial Comparing Concurrent Biochemotherapy With Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine, Interleukin-2, and Interferon Alfa-2b With Cisplatin, Vinblastine, and Dacarbazine Alone in Patients With Metastatic Malignant Melanoma (E3695): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* Dec 10 2008; 26 (35): 5748-5754.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al.: High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 (Suppl 1): S11-4.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al.: High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2105-16.
- Buzaid AC. Management of metastatic cutaneous melanoma. *Oncology* 2004; 18:1443-1450
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, et al. Sequential Biochemotherapy Versus Chemotherapy for Metastatic Melanoma: Results From a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* Apr 15 2002; 20 (8): 2045-2052.
- Fisher RI, Coltman CA Jr, Doroshow JH, et al.: Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. *Ann Intern Med* 108 (4): 518-23, 1988.
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13 (3): 688-96, 1995.
- Lindsey KR, Rosenberg SA, Sherry RM. Impact of the Number of Treatment Courses on the Clinical Response of Patients Who Receive High-Dose Bolus Interleukin-2. *J Clin Oncol* May 9 2000; 18 (9): 1954-1959.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* Jan 1 2005; 23 (1): 133-141.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316 (15): 889-97, 1987.
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al.: Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 271 (12): 907-13, 1994 Mar 23-30.
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al.: Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 271 (12): 907-13, 1994 Mar 23-30
- Rosenberg SA, Yang JC, White DE, et al. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg.* 1998;228:307-19
- Sleijfer DT, Janssen RA, Buter J, et al.: Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *J Clin Oncol* 10 (7): 1119-23, 1992
- Upton MP, Parker RA, Youmans A, et al: Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. *J Immunother* 28:488-495, 2005
- Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, et al.: A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 10 (2): 275-81, 1992.
- Yang JC, Topalian SL, Parkinson D, et al.: Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: an interim report. *J Clin Oncol* 12 (8): 1572-6, 1994
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cancer. *J Clin Oncol* Aug 15 2003; 21 (16): 3127-3132.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Foi demonstrado que o PROLEUKIN® possui uma atividade biológica semelhante à interleucina-2 humana natural. Os estudos demonstraram que o produto atua como regulador da resposta imunológica. Entre as suas propriedades encontram-se:

- Aumento da proliferação dos linfócitos T-helper;
- Aumento da mitogênese de linfócitos e estimulação do crescimento a longo prazo de linhagens de células humanas dependentes de interleucina-2;
- Indução da atividade de células assassinas (ativadas por linfocina – LAK e naturais – NK);
- Indução da produção de interferona-gama.

Propriedades Farmacocinéticas

Após uma infusão intravenosa curta, o perfil farmacocinético de PROLEUKIN® (aldesleucina/interleucina-2r) é caracterizado por altas concentrações plasmáticas, rápida distribuição para o espaço extracelular e eliminação do organismo por metabolismo renal, com pequena ou nenhuma quantidade de proteína bioativa excretada na urina.

As curvas de concentração plasmática versus tempo da aldesleucina foram obtidas através de estudos realizados em 52 pacientes com câncer, após a infusão intravenosa do PROLEUKIN® em 5 minutos.

A meia-vida de distribuição foi de 13 minutos enquanto que a de eliminação foi de 85 minutos. A taxa de depuração relativamente rápida da IL-2r levou ao emprego de esquemas posológicos caracterizados por infusões curtas e frequentes. Os níveis séricos de IL-2r foram proporcionais à dose empregada.

Estudos mais recentes têm demonstrado perfis farmacocinéticos similares para a via intravenosa (através de infusão intravenosa contínua do produto) e para a via subcutânea, porém, distintos daquele encontrado com o emprego da infusão endovenosa curta. O emprego mais recente dessas vias evidenciou uma boa performance terapêutica com vantagens para a via subcutânea com relação à incidência de efeitos adversos em pacientes com carcinoma renal (Palmer P.A., 1993). O rim é a principal via de eliminação da aldesleucina em animais e humanos, através de filtração glomerular e extração peritubular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROLEUKIN® está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à IL-2r ou a algum componente da formulação e em pacientes com teste de estresse com o tálus ou função pulmonar alterados. Pacientes transplantados também devem ser excluídos. O reinício do tratamento com IL-2r também está contraindicado em pacientes que apresentaram os seguintes efeitos adversos no primeiro curso de terapêutica:

- Taquicardia ventricular sustentada;
- Distúrbios do ritmo cardíaco não controlados ou não responsivos à terapêutica;
- Dor torácica recorrente com alterações no eletrocardiograma sugestivas de angina ou infarto do miocárdio;
- Intubação requerida por mais de 72 horas;
- Tampãoamento pericárdico;
- Insuficiência renal requerendo diálise por mais de 72 horas;
- Coma ou psicose tóxica presente por mais de 48 horas;
- Convulsões repetidas ou de difícil controle;
- Perfuração ou isquemia intestinal;
- Hemorragia gastrointestinal requerendo cirurgia.

Este medicamento é contra indicado para uso por crianças.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A interleucina-2r, quando administrada via intravenosa, deve ser utilizada sob supervisão médica especializada no uso de agentes quimioterápicos para tratamento de câncer. A administração do medicamento deve ser realizada em ambiente hospitalar, preferencialmente em uma unidade de tratamento intensivo para controle dos parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente.

São necessárias precaução extrema e controle cuidadoso nos pacientes portadores de enfermidade cardiovascular ou respiratória grave pré-existentes, alterações do estado mental ou com comprometimento da função renal ou hepática. A administração de IL-2r provoca febre e efeitos colaterais gastrointestinais na maioria dos pacientes tratados nas doses recomendadas. Pode-se utilizar medicação antipirética e/ou antiulcerosa para tratar ou evitar parcialmente estes efeitos colaterais. A administração de IL-2r determina um aumento reversível das transaminases hepáticas, das bilirrubinas, da ureia e da creatinina.

Os pacientes com disfunção renal ou hepática pré-existentes devem ser observados atentamente. A administração de IL-2r pode alterar o metabolismo renal ou hepático ou a excreção de medicamentos administrados concomitantemente. Outros medicamentos que têm um potencial nefrotóxico ou hepatotóxico conhecidos devem ser utilizados com precaução.

Hipotensão arterial pode ocorrer prontamente e pode ser mais acentuada com a administração intravenosa em "bolus" do que sob infusão intravenosa contínua. A hipotensão pode ocorrer de 2 a 12 horas após a administração de IL-2r. A maioria dos pacientes necessita tratamento com agentes vasopressores, tais como dopamina ou fluidos administrados por via intravenosa. A função pulmonar deve ser controlada atentamente nos pacientes que desenvolvam estertores ou aumento da velocidade respiratória ou que se queixam de dispneia. Os pacientes podem sofrer alterações do estado mental, incluindo irritabilidade, confusão ou depressão enquanto recebem IL-2r. Estas alterações são normalmente reversíveis quando se interrompe o tratamento com o fármaco. Ainda assim, as alterações do estado mental podem progredir durante vários dias antes que se inicie a recuperação. A IL-2r pode alterar a resposta do paciente a medicamentos psicotrópicos.

A administração de IL-2r provoca extravasamento capilar na maioria dos pacientes, o que pode aumentar as efusões das serosas, portanto é necessário cautela em pacientes que já apresentam sinais e sintomas de efusões, antes do início da terapêutica com IL-2r. Caso sejam administrados fluidos por via intravenosa, deve-se estar atento para os benefícios potenciais da expansão do volume intravascular contra os riscos de edema pulmonar, em consequência do extravasamento vascular.

Aconselha-se extrema cautela em pacientes que tenham história de doença cardíaca ou pulmonar.

Foram descritos casos de insuficiência da tireoíde ao se administrar PROLEUKIN®.

Recomenda-se cautela quando tratar pacientes com doença auto-imune conhecida. PROLEUKIN® pode aumentar a função imune celular.

Alguns pacientes poderão necessitar entubação oro-traqueal para tratar a insuficiência respiratória transitória. A administração de IL-2r deverá ser suspensa em pacientes que desenvolvam letargia ou sonolência; caso contrário poderá provocar coma.

A IL-2r poderá priorizar os sintomas da patologia em pacientes com metástase do SNC clinicamente não reconhecida ou não tratada. Todos os pacientes deverão ser submetidos a uma avaliação e tratamento adequado das metástases do SNC antes de iniciar a terapêutica com a interleucina-2r.

A administração de IL-2r pode estar associada com um aumento da incidência e agravamento das infecções bacterianas, principalmente, com *Staphylococcus aureus*. As infecções bacterianas pré-existentes deverão ser tratadas adequadamente, antes do inicio do tratamento com a IL-2r. A toxicidade associada com a administração do fármaco poderá ser agravada por uma infecção bacteriana concomitante.

Se ocorrer efeitos adversos severos deve-se descontinuar o tratamento ou reduzir-se a dose.

Análises laboratoriais: recomendam-se as seguintes análises de laboratório para todos os pacientes submetidos à terapia com IL-2r, periodicamente (antes, durante e depois do tratamento): hemograma completo, incluindo plaquetometria, eletrólitos, exames da função renal e hepática e radiografias do tórax.

Na avaliação dos pacientes, como complemento da história clínica e do exame físico, deve-se considerar a realização de ECG, provas da função pulmonar com gasometria arterial e avaliação objetiva para doença coronariana, antes do início do tratamento.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não deve ser utilizado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

IL-2r tem demonstrado ter efeitos letais em embriões de ratos quando administrado em doses de 27 a 36 vezes a dose humana (baseado no peso corporal). Toxicidade materna significativa foi observada em ratas grávidas que receberam PROLEUKIN® por via intravenosa em doses 2,1 a 36 vezes maiores do que a dose humana durante o período crítico de organogênese. Nenhuma evidência de teratogenia foi observada além

daquela atribuída à toxicidade materna. Não há estudos adequados e bem controlados de IL-2r em mulheres grávidas. PROLEUKIN® deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial de benefício justificar o potencial de risco.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia em crianças não estão estabelecidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A IL-2r pode afetar as funções do SNC. Portanto, podem ocorrer interações quando utilizados com psicofármacos (ex.: narcóticos, analgésicos, antieméticos, sedativos, ansiolíticos).

A administração concomitante de medicamentos com efeitos nefrotóxicos (ex.: aminoglicosídeos, indometacina), mielotóxicos (ex.: quimioterapia citotóxica), cardiotóxicos (ex.: doxorubicina) ou hepatotóxicos (ex.: metotrexato, asparaginase) com IL-2r pode aumentar a toxicidade nestes órgãos.

A segurança e eficácia de PROLEUKIN® em combinação com quimioterápicos não foram estabelecidas.

Embora os glicocorticoides tenham apresentado atividade em reduzir os efeitos colaterais induzidos pela IL-2r incluindo febre, insuficiência renal, hiperbilirrubinemia, confusão e dispneia, a administração concomitante destes medicamentos com a IL-2r pode reduzir a eficácia antitumoral deste medicamento e, portanto, deve ser evitada esta associação.

Os betabloqueadores e outros anti-hipertensivos podem potencializar a hipotensão observada, por vezes, com o uso da IL-2r.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Proleukin® deve ser conservado sob refrigeração (2° a 8°C). Não congelar.

Proleukin® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter sob refrigeração (2° a 8°C) por até 48 horas.

O pó líofílo de Proleukin® apresenta-se como um pó branco, contido em frasco-ampola incolor.

A solução resultante da reconstituição de Proleukin® é um líquido transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Proleukin® pode ser administrado tanto por via intravenosa como por via subcutânea.

CUIDADOS PARA ADMINISTRAÇÃO:

Proleukin® deve ser reconstituído com 1,2 mL de água para injeção. Injetar assepticamente a água para injeção no frasco-ampola. Homogeneizar levemente para evitar a formação de espuma. Não agitar. Quando reconstituído, conforme descrito cada mL contém 18 x 10⁶ U.I. (1,1 mg) de Proleukin®. A solução resultante deve ser um líquido transparente e incolor.

Quando utilizada por via intravenosa, a dose total de interleucina-2 a ser administrada deve ser diluída, conforme seja necessário, até 500 mL de soro glicosado a 5% contendo 0,1% de albumina humana (até um máximo de 2% de albumina humana) e administrada sob infusão intravenosa contínua durante 24 horas. A albumina humana deve ser misturada ao soro glicosado, antes que se acrescente a interleucina-2. A albumina humana deve ser acrescentada para evitar a perda de bioatividade.

Proleukin® não contém conservantes. É essencial que a solução para a infusão seja preparada utilizando-se técnica asséptica.

Antes e após a reconstituição e diluição de Proleukin®, conservar o produto em refrigerador (2° - 8°C). A solução deve alcançar a temperatura ambiente antes de ser administrada ao paciente. Administrar Proleukin (aldesleucina/interleucina-2r) em até 48 horas após a reconstituição. A solução deve alcançar a temperatura ambiente antes de ser administrada ao paciente.

Proleukin® não deve ser reconstituído ou diluído em água bacteriostática para injeção ou soro fisiológico 0,9%. Não misturar Proleukin® com outros medicamentos.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas ou coloração estranha, antes da administração.

POSOLOGIA:

Carcinoma Renal Metastático

Proleukin® é utilizado em monoterapia por via intravenosa ou associada com outras substâncias ativas, especialmente a interferona-alfa ou outras drogas quimioterápicas como, por exemplo, a 5-fluoruracila, tem apresentado resultados favoráveis no tratamento do carcinoma renal metastático.

Diferentes protocolos para a terapêutica do carcinoma renal têm sido adotados por inúmeros investigadores.

Dois desses protocolos são sugeridos abaixo, um em que Proleukin® (aldesleucina/interleucina-2r) foi utilizado por via intravenosa (protocolo I) e o outro em que o medicamento foi utilizado por via subcutânea (protocolo II) e ambos apresentaram importantes taxas de respostas favoráveis, 30% e 49%, respectivamente.

Protocolo I (R. Figlin - J. Clin. Onc. 10(3):414-421, 1992 - Uso intravenoso)

-Interleucina-2 recombinante (aldesleucina): 6 milhões U.I./m²/dia, sob infusão intravenosa contínua, nos dias 1 a 4 de cada semana de tratamento.

-Interferon alfa: 6 milhões U.I./m²/dia, via subcutânea ou intramuscular, nos dias 1 a 4 de cada semana de tratamento.

Quatro semanas de tratamento completam um ciclo de terapêutica.

Deve-se observar um intervalo de duas semanas de descanso entre os ciclos. Os ciclos de tratamento devem prosseguir, exceto se houver progressão da doença ou presença de toxicidade, até um máximo de 6 (seis) ciclos.

Protocolo II (J. Atzpodien. Eur J. Cancer 29A (Suppl 5):S6-S8, 1993 - Uso subcutâneo)

-Interleucina-2 recombinante (aldesleucina): 20 milhões U.I./m², via subcutânea, três vezes por semana, nas semanas 1 e 4; 5 milhões U.I./m², via subcutânea, três vezes por semana, nas semanas 2 e 3.

-Interferon alfa: 6 milhões U.I./m², via subcutânea, uma vez por semana, nas semanas 1 e 4;

três vezes por semana, nas semanas 2 e 3. Nove (9) milhões U.I./m², via subcutânea, três vezes por semana, nas semanas a 8.

-5-fluoruracila: 750 mg/m², por via intravenosa em "bolus" uma vez por semana, semanas 5 a 8. Esses ciclos de tratamento devem ser repetidos a cada 2 meses, exceto se houver progressão da doença.

Melanoma Metastático

Proleukin®, associado com outras substâncias ativas, especialmente a interferona-alfa ou outros medicamentos quimioterápicos como, por exemplo, a cisplatina, tem apresentado resultados favoráveis no tratamento do melanoma metastático.

As posologias devem ser analisadas e somente empregadas depois de adequada avaliação do paciente. Posologias diferentes podem ser utilizadas em função do quadro clínico do paciente e/ou evolução da doença, a critério do médico.

Diferentes protocolos para a terapêutica do melanoma têm sido adotados por muitos pesquisadores. Um desses protocolos é sugerido abaixo, onde Proleukin® (aldesleucina/interleucina-2r) foi usado via intravenosa na fase inicial e por via subcutânea nos ciclos de manutenção. Este protocolo (Khayat D. et al. – J. Clin. Oncol., 11:2173-2180, 1993) ofereceu cerca de 54% de repostas favoráveis.

POSOLOGIA PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA

Medicamentos	Posologia	Fase Inicial Via de administração	Dia
Cisplatina	100 mg/m ²	Intravenosa	0
Interleucina-2 recombinante (IL-2r)	18 milhões UI/m ² /dia	Infusão intravenosa contínua	3º ao 6º 17º ao 21º
Interferon-alfa (IFN-α)	9 milhões UI 3 vezes por semana	Subcutânea (28 dias)	Durante o período de tratamento

Cada ciclo de tratamento teve a duração de 28 dias. Um ou dois ciclos adicionais foram administrados de acordo com a resposta clínica e tolerância do paciente.

Fase de manutenção

Início: 66º dia ou 94º dia

(de acordo com o nº de ciclos na fase inicial, 2 ou 3 ciclos, respectivamente).

Medicamentos	Posologia	Vias de administração	Dia
Cisplatina	100 mg/m ²	Intravenosa	1º
Interleucina-2 recombinante (IL-2r)	5 milhões UI/m ² /dia	Subcutânea	15º ao 19º 22º ao 26º
Interferon-alfa (IFN-α)	9 milhões UI 3 vezes por semana	Subcutânea (28 dias)	Durante o período de tratamento

Os ciclos de manutenção foram repetidos a cada 5 semanas, até um máximo de quatro ciclos.

Nota: 1,1 mg de interleucina = 18 x 10⁶ U.I. = 3 x 10⁶ Unidades Cetus.

Pacientes idosos: Os pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos colaterais da IL-2r, motivo pelo qual se recomenda cautela no tratamento destes pacientes.

Crianças: a segurança e a eficácia da IL-2r em crianças ainda não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em um estudo com 255 pacientes com câncer renal metastático recebendo Proleukin® isoladamente, constatou-se uma incidência de morte de 4% relacionados ao uso do medicamento. Na avaliação de um grupo de 270 pacientes com melanoma metastático, foi observada uma incidência de morte de 2% relacionados ao uso do medicamento. Demonstrou-se que a frequência e severidade das reações adversas estão relacionadas à dose e esquema posológico empregados.

A maioria das reações adversas são auto-limitantes e são usualmente, mas não invariavelmente, reversíveis com 2 a 3 dias de descontinuação da terapêutica.

Exemplos de reações adversas com sequelas permanentes incluem: infarto do miocárdio, perfuração/infarto intestinal e gangrena.

As reações adversas severas mais frequentemente relatadas incluem hipotensão, disfunção renal com oligúria/anúria, dispneia ou congestão pulmonar e alterações no estado mental (ex.: letargia, sonolência, confusão e agitação).

Outras sérias reações tóxicas incluem isquemia do miocárdio, miocardite, gangrena, insuficiência respiratória necessitando de entubação, hemorragia gastrointestinal requerendo cirurgia, perfuração intestinal/ileo, coma, convulsões, septicemia e comprometimento renal requerendo diálise.

Os dados de reações adversas listados abaixo estão baseados em 525 pacientes (255 com câncer renal e 270 com melanoma metastático) tratados com o esquema posológico recomendado.

Dados envolvendo órgão ou sistema nos quais as reações ocorreram em número significativo estão enumerados na Tabela 1.

Tabela 1 – Ocorrência de reações adversas em >10% dos pacientes* (n=525)

SISTEMA/ÓRGÃO	% DE PACIENTES	SISTEMA/ÓRGÃO	% DE PACIENTES
Gerais		Distúrbios Metabólico e Nutricional	
Calafrio	52	Bilirrubinemia	40
Febre	29	Elevação da creatinina	33
Mal-estar	27	Edema periférico	28
Astenia	23	Elevação do SGOT	23
Infecção	13	Ganho de peso	16

Dor	12	Edema	15
Dor Abdominal	11	Acidose	12
Dilatação do Abdômen	10	Hipomagnesemia	12
Cardiovascular		Hipocalêmia	11
Hipotensão	71	Aumento da fosfatase alcalina	10
Taquicardia	23	Nervoso	
Vasodilatação	13	Confusão	34
Taquicardia supraventricular	12	Sonolência	22
Distúrbio cardiovascular ^a	11	Ansiedade	12
Arritmia	10	Vertigem	11
Digestivo		Respiratório	
Diarreia	67	Dispneia	43
Vômito	50	Distúrbio pulmonar ^b	24
Náusea	35	Distúrbio respiratório ^c	11
Estomatite	22	Aumento da tosse	11
Anorexia	20	Rinite	10
Náusea e Vômito	19	Pele e anexos	
Hematológico		Erupção	42
Trombocitopenia	37	Prurido	24
Anemia	29	Dermatite esfoliativa	18
Leucopenia	16	Urogenital	
		Oligúria	63

^a Distúrbio Cardiovascular: flutuações na pressão sanguínea, alterações assintomáticas do ECG e insuficiência cardíaca.

^b Distúrbio Pulmonar: achados físicos associados com congestão pulmonar, estertores e roncos.

^c Distúrbio Respiratório: SARA, infiltrados pulmonares (achados pulmonares) e alterações inespecíficas pulmonares.

Tabela 2 – Reações adversas com risco de morte (grau 4) (n= 525)

SISTEMA/ÓRGÃO	Nº e (%) de PACIENTES	SISTEMA/ÓRGÃO	Nº e (%) de PACIENTES
Gerais		Distúrbio Metabólico e Nutricional	
Febre	5 (1%)	Bilirrubinemia	13 (2%)
Infecção	7 (1%)	Elevação da creatinina	5 (1%)
Septicemia	6 (1%)	Elevação do SGOT	3 (1%)
Cardiovascular		Acidose	4 (1%)
Hipotensão	15 (3%)	Nervoso	
Taquicardia supraventricular	3 (1%)	Confusão	5 (1%)
Distúrbio cardiovascular ^a	7 (1%)	Estupor	3 (1%)
Infarto do miocárdio	7 (1%)	Coma	8 (2%)
Taquicardia ventricular	5 (1%)	Psicose	7 (1%)
Parada cardíaca	4 (1%)	Respiratório	
Digestivo		Dispneia	5 (1%)
Diarreia	10 (2%)	Distúrbio respiratório ^c	14 (3%)
Vômito	7 (1%)	Apneia	5 (1%)
Hematológico e linfático		Urogenital	
Trombocitopenia	5 (1%)	Oligúria	33 (6%)
Distúrbios da coagulação ^b	4 (1%)	Anúria	25 (5%)
		Insuficiência Renal Aguda	3 (1%)

^a Distúrbio cardiovascular: flutuações na pressão sanguínea

^b Distúrbio da coagulação: coagulopatia intravascular.

^c Distúrbio Respiratório: SARA, insuficiência respiratória, intubação.

De acordo com a severidade das reações adversas, as doses de Proleukin® devem ser suspensas e reiniciadas conforme parâmetros contidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Suspender e reiniciar as doses de Proleukin® (aldesleucina/interleucina-2r) conforme esquema

Órgão/sistema	Suspender dose devido à	Doses subsequentes podem ser dadas se
Cardiovascular	Fibrilação atrial, taquicardia, supraventricular, ou bradicardia que requeira tratamento ou é recorrente ou persistente P.A. sistólica < 90 mm Hg com aumento da necessidade de vasopressores Qualquer alteração no ECG consistente com infarto do miocárdio ou isquemia com ou sem dor torácica; suspeita de isquemia cardíaca.	Paciente está assintomático com recuperação plena para ritmo sinus normal. P.A. sistólica ≥ 90 mm Hg estável ou diminuindo a necessidade de vasopressores. Paciente está assintomático, I.A.M e miocardite foram descartadas, suspeita clínica de angina é baixa; não há evidência de hipocinesia ventricular
Pulmonar	Saturação de O ₂ < 94% respirando ar ambiente ou < 90% com 2 litros O ₂ , através de catéter nasal	Saturação O ₂ ≥ 94% respirando ar ambiente ou ≥ 90% com 2 litros de O ₂ , através de catéter nasal.
Sistema Nervoso Central	Alteração no estado mental, incluindo moderada confusão ou agitação	Alterações no estado mental completamente resolvidas

Sistêmico	Septicemia, paciente está clinicamente instável	Septicemia foi resolvida, paciente está clinicamente estável, infecção sob tratamento.
Urogenital	Creatinina sérica $\geq 4,5$ mg/dL ou creatinina sérica de 4 mg/dL na presença de severa sobrecarga de volume, acidose ou hiperpotassemia Persistente oligúria, diurese ≤ 10 mL/h por 16 a 24 horas com aumento da creatinina sérica	Creatinina sérica < 4 mg/dL e o estado hidro-eletrolítico está estável. Diurese > 10 mL/h com diminuição da creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL ou normalização da creatinina sérica
Digestivo	Sinais de insuficiência hepática incluindo encefalopatia, ascite aumentada, dor hepática e hipoglicemias.	Todos os sinais de insuficiência hepática estiverem normalizados (*)
Pele	Sangue oculto nas fezes $> 3-4+$ repetidamente.	Sangue oculto nas fezes negativo.
(*) Descontinuar todo tratamento posterior para aquele curso. Considerar o início de novo curso de tratamento, ao menos 7 semanas, após cessar as reações adversas e a alta hospitalar.		Resolução de todos os sinais de dermatite bolhosa

Outros efeitos adversos sérios foram derivados de estudos clínicos envolvendo mais de 1.800 pacientes tratados com IL-2r usando uma variedade de doses e esquemas. Cada um destes eventos ocorreu com uma frequência $< 1\%$ e incluem: insuficiência renal e hepática resultando em morte, úlcera duodenal, perfuração intestinal fatal, necrose intestinal, parada cardíaca, miocardite, taquicardia supraventricular, cegueira transitória ou permanente secundária à neurite ótica, hipertermia maligna, AVC, ataque isquêmico transitório, meningite, edema cerebral, pericardite, nefrite intersticial alérgica, fistula traqueo-esofágica, embolia pulmonar fatal, depressão severa conduzindo ao suicídio. Exacerbação da doença auto-imune pré-existente (doença de Crohn e doença tireoideana) e reações adversas tardias ao contraste iodado. Em investigações clínicas tem sido observado vitiligo persistente, mas não progressivo, em pacientes com melanoma maligno tratados com IL-2r.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os efeitos adversos seguidos ao uso de IL-2r foram relacionados à dose. Administração de doses maiores que as recomendadas tem sido associadas com o surgimento mais rápido de reações tóxicas.

As reações adversas geralmente revertem quando o medicamento é suspenso, particularmente devido à meia-vida sérica ser curta.

Algum sintoma persistente deve ser tratado com medidas de suporte. Toxicidades com risco de vida têm sido atenuadas com administração endovenosa de dexametasona que pode resultar na perda do efeito terapêutico de Proleukin® (aldesleucina/interleucina-2r).

OBS.: Recomenda-se a leitura da bula do produto, antes da administração de dexametasona.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

MS - 1.2214.0006

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP nº 32.700

Importado e Embalado por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Fabricado por:
Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Emerville, CA – EUA

Licenciado por:
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Camberley, Surrey – Reino Unido

SAC: 0800-166575



BU 01 PS - 349014. 12

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (28/10/2014)

Histórico de Alteração da Bulá²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bulá				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulá ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
25/9/2013	0809952/13-9	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bulá – RDC 60/12	NA	NA	NA	25/9/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VPA/VPS: 349014.11	18000000 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC (REST HOSP)
28/10/2014		10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá – RDC 60/12	NA	NA	NA	28/10/2014	Dizeres legais	VPA/VPS: 349014.12	18000000 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC (REST HOSP)

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bulá que acontecer em uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bulá ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bulá, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bulá. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bulá.

²¹ Informar quais Itens de Bulá foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÉ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.