



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3546

07 JUN 2013

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005454-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED (REINO UNIDO) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PROLEUKIN / ALDESLEUKINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN, ALDESLEUKINA (INTERLEUKINA 2 RECOMBINANTE) 18×10^6 UI (1,1 mg), autorizado por el Certificado N° 42.333.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3546

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 15 a 83, desglosando de fojas 15 a 37, para la Especialidad Medicinal denominada PROLEUKIN / ALDESLEUKINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN, ALDESLEUKINA (INTERLEUKINA 2 RECOMBINANTE) 18×10^6 UI (1,1 mg), propiedad de la firma MONTE VERDE S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED (REINO UNIDO), anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.333 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

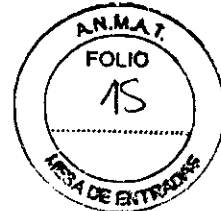
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-005454-13-9

DISPOSICIÓN N° **3546**

Dr. Otto A. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3546



PROYECTO DE PROSPECTO

PROLEUKIN®
Aldesleukina 18 x 10^6 UI (18 MUI)
Polvo liofilizado para inyección

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

FORMULA

Cada frasco ampolla contiene:

Table with 2 columns: Ingredient name and quantity. Includes Aldesleukina (Interleukina 2 recombinante), Manitol, Dodecilsulfato de sodio, Fosfato monosódico monohidratado, and Fosfato disódico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inmunoestimulante. Inmunomoduladores.
Código ATC: L0AC01

Descripcion farmacológica:

Proleukin® (aldesleukin) es interleukina-2 (IL-2) recombinante humana. Es una proteína altamente purificada con un peso molecular de aproximadamente 15,300 Dalton. El nombre químico es desalanil-1, serina-125 interleukina-2 humana. Proleukin® es una linfoquina, producida por ADN recombinante, mediante ingeniería genética, a partir de cepas de E. coli que contienen un gen análogo al gen humano de IL-2. Las técnicas de ingeniería genética fueron utilizadas para alterar el gen de IL-2 humano, y la expresión resultante de los clones codificó una IL-2 humana modificada. Esta forma recombinante difiere de la IL-2 nativa en:

- a) Proleukin® no se encuentra glicosilada ya que deriva de E. coli;
b) la molécula no tiene alanina N-terminal, el codón para este aminoácido fue removido durante el proceso de ingeniería genética;
c) la molécula tiene serina sustituyendo a cisteína como aminoácido en la posición 125, esto fue realizado mediante la manipulación específica del sitio durante el proceso de ingeniería genética; y
d) el estado de agregación de Proleukin® es diferente a la forma nativa de IL-2.

Signature of María Isabel Pérez
María Isabel Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderada

Las actividades biológicas in vitro de la molécula nativa no recombinante de interleucina-2 original han sido reproducidas con Proleukin®.

MONTE VERDE S.A.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción (MA), Farmacodinámica (FD)

Proleukin® actúa como regulador de la respuesta inmunitaria. La actividad biológica de aldesleukina y de la interleuquina 2 (IL 2) humana original, una linfoquina que se produce en forma natural, son comparables. La administración in-vivo de Proleukin® en animales y seres humanos produce múltiples efectos inmunológicos en forma dependiente de la dosis. Se demostró que la administración de aldesleukina en modelos de tumor en ratones reduce el crecimiento tumoral.

Signature of Apoderado
APODERADO
LUIS A. GHIO
DNI 4.789.847

Handwritten initials RA and CS

Signature of Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Los estudios *in vitro* realizados en líneas celulares humanas demostraron las propiedades inmunoregulatoras de Proleukin®, incluyendo:

1. aumento de las mitosis linfocitarias y estimulación del crecimiento a largo plazo de las líneas celulares dependientes de IL-2 humana;
2. aumento de la citotoxicidad de linfocitos;
3. inducción de la actividad de células asesinas activadas por linfoquinas (LAK) y natural killers (NK);
4. inducción de la producción de interferón-gamma.

La administración *in vivo* de Proleukin® en animales y humanos produce múltiples efectos inmunológicos dosis dependientes. Estos efectos incluyen la activación de la inmunidad celular con importante linfocitosis, eosinofilia y trombocitopenia y la producción de citoquinas incluyendo el factor de necrosis tumoral, IL-1 e interferón-gamma. El mecanismo exacto por el cual la inmunoestimulación mediada por aldesleukina media la actividad antitumoral en animales y en humanos es desconocido.

Farmacocinética

Absorción y distribución

El perfil farmacocinético de Proleukin® se caracteriza por altas concentraciones plasmáticas luego de una breve infusión endovenosa seguida por una rápida distribución en el espacio extravascular. Luego de la administración subcutánea se obtienen niveles séricos máximos 2 a 6 horas después de la inyección .

Metabolismo y eliminación

La curva sérica de vida media de aldesleukina en seres humanos luego de la administración endovenosa breve (bolo) se puede describir como biexponencial. La vida media en la fase alfa es de 13 minutos y la vida media en la fase beta es de 85 minutos. La fase alfa representa la depuración del 87% de la inyección en bolo. Los niveles séricos observados son proporcionales a la dosis de aldesleukina.

La cinética subcutánea se puede describir por un modelo de un compartimiento. 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. El cálculo de la mayor vida media en comparación con el resultado endovenoso, probablemente se debe a la absorción continua de IL-2 a partir del sitio de la inyección subcutánea durante la fase de eliminación plasmática. La biodisponibilidad sistémica absoluta luego de la inyección subcutánea fue mayor al 35% .

El riñón es la principal vía de depuración de la IL-2 recombinante (rIL-2) en animales, y la mayoría de la dosis inyectada se metaboliza en el riñón sin la aparición de aldesleukina biológicamente activa en orina. Una vía de eliminación secundaria es la recaptación mediada por receptor. Este proceso activo es inducido después de la administración crónica. Después de un período libre de aldesleukina entre los ciclos de administración, la depuración de IL-2 se restaura a su valor original.

La velocidad de depuración media de Proleukin® en pacientes con cáncer es de 155 a 420 ml/min. Los parámetros farmacocinéticos en base a un estudio reciente, donde se administró Proleukin® en forma endovenosa a pacientes con carcinoma de células renales metastásico y melanoma metastásico (n=4 con CCRM, 16 con melanoma metastásico) fueron comparables a los resultados en estudios previos, con una depuración media de 243,2 a 346,3 ml/min y una vida media terminal ($t_{1/2}$) de 100,4 a 123,9 min .

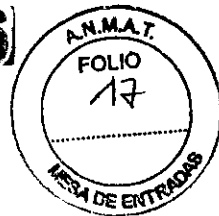
2

Basado FDA Julio 2012 / CDS V01-Track nº2011-PSB/GIC-0483-s

MaNa Isabel Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderado

AFRERADO
LUIS A. GHIO
DNI 14.769.947

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Los niveles séricos observados son proporcionales a la dosis de Proleukin®.

Inmunogenicidad

Setenta y cinco de 77 pacientes (74%) con carcinoma de células renales metastásico (CCRM) tratados con un régimen de Proleukin® cada 8 horas y 33 de 50 pacientes (66%) con melanoma metastásico (MM) tratados con diferentes regímenes IV desarrollaron bajos títulos de anticuerpos contra aldesleukina no neutralizantes. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en este grupo de pacientes, pero se detectó en 1/106 pacientes (<1%) tratados con Proleukin® IV usando una amplia variedad de esquemas y dosis. Se desconoce el significado clínico de los anticuerpos contra aldesleukina.

Un estudio reciente examinó la influencia de anticuerpos anti-IL2 después de un ciclo de tratamiento sobre la farmacocinética de Proleukin® administrado como infusión IV en 15 minutos en pacientes con CCRM o melanoma metastásico. El 84,2% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-IL2 en este estudio. La formación de anticuerpos anti-IL-2 después de un ciclo de tratamiento no resultó en una disminución de la exposición a aldesleukina en CCRM o MM. En general, la concentración en estado de equilibrio (C_{ss}) y la vida media de eliminación (t_{1/2}) fueron comparables entre el Ciclo 1 y el Ciclo 2 en pacientes con presencia de anticuerpos contra aldesleukina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se efectuaron estudios formales en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Se evaluó la farmacocinética de Proleukin® IL-2 luego de la administración endovenosa en bolo de IL-2 en una pequeña población de 15 pacientes con cáncer que estaban desarrollando toxicidad renal. La depuración de creatinina (CL_{cr}) disminuyó luego de la administración repetida de IL-2. La disminución de la CL_{cr} no se asoció con una disminución en la depuración de IL-2.

Pacientes de edad avanzada

La cantidad de pacientes de 65 años de edad y mayores fue muy pequeña en los estudios clínicos de Proleukin®. Las tasas de respuesta fueron similares en pacientes de 65 años o más en comparación con aquellos menores a 65 años de edad. La mediana del número de cursos y la mediana del número de dosis por curso fueron similares entre los pacientes mayores y más jóvenes.

Sin embargo, dado que no se efectuaron estudios clínicos formales para comparar la eficacia o seguridad de la farmacocinética de Proleukin® en pacientes mayores con aquella en pacientes más jóvenes, se recomienda a los clínicos precaución al prescribir Proleukin® a pacientes mayores dado que puede ocurrir una declinación en la función renal o hepática con el aumento de la edad. Por ende, los pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos colaterales de Proleukin® y se recomienda precaución en el tratamiento de tales pacientes.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Proleukin® como tratamiento como agente único, se demostró en una serie de estudios en centro único y multicéntricos, con control histórico, que inscribieron pacientes con carcinoma de células renales metastásico o melanoma metastásico. En general, los pacientes aptos presentaron un estado de desempeño (PS,

3

Basado FDA Julio 2012 / CDS 701-Track nº2011-PSB/GIC-0483-s

Matía Isabel Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderada

APROBADO
LUISA CHIRI
DNI 4.761.117

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

por sus siglas en inglés) de acuerdo con el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1 y función orgánica normal, según lo determinado por antecedentes, análisis de laboratorio, prueba de esfuerzo cardíaco, pruebas de función pulmonar y creatinina $\leq 1,5$ mg/dl. Los estudios excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, infecciones activas, injertos alogénicos de órganos y enfermedades que requerían tratamiento esteroide. Los estudios tenían métodos de evaluación muy similares y los datos se combinaron a partir de varios estudios dentro de cada indicación de enfermedad y método de administración de Proleukin®. En los estudios clínicos, las dosis se suspendieron o redujeron en caso de toxicidad específica (véase la sección 7, Reacciones adversas al fármaco). La Tabla a continuación, resume los resultados de eficacia de estos análisis combinados.

Tabla 1: Tasas de respuesta a Proleukin® como agente único de tratamiento en estudios clínicos

Indicación	Modo de administración	(N)	Tipo de respuesta	Número de pacientes con respuesta (tasa de respuesta)	Mediana de respuesta Duración en meses (rango)
CCRM	HDB	255	CR	17 (7%)	80+ (7 a 131+)
			PR	20 (8%)	20 (3 a 126+)
			PR+CR	37 (15%)	54 (3 a 131+)
CCRM	CIV	193	CR	8 (4%)	9,6 + (1,6 a 19,6+)
			PR	20 (10%)	11,4 (4,6-18,6)
			PR+CR	28 (15%)	8,6 (0,9-31,6+)
CCRM	SC	103	CR	4 (4%)	65
			PR	10 (10%)	-
			PR+CR	14 (14%)	11
MM	HDB	270	CR	17 (6%)	59+ (3 a 122+)
			PR	26 (10%)	6 (1 a 111+)
			PR+CR	43 (16%)	9 (1 a 122+)
MM	CIV	359	CR	8 (2%)	-
			PR	53 (15%)	-
			PR+CR	61 (17%)	-

Abreviaturas: N, número de pacientes; CCRM, carcinoma de células renales metastásico; MM, melanoma metastásico; IV, endovenoso; HDB, bolo IV de dosis alta; CIV, infusión IV continua; SC, inyección subcutánea; CR, respuesta completa; PR, respuesta parcial.

MONTE VERDE S.A.

Cáncer de células renales metastásico

Dosis alta en bolo

Doscientos cincuenta y cinco pacientes con CCRM se trataron con Proleukin® como agente único por infusión IV en bolo con dosis alta en 7 estudios efectuados en 21 instituciones . Los pacientes con CCRM recibieron una mediana de 20 de 28 dosis programadas de Proleukin® durante el primer curso de tratamiento. En los resultados combinados de estos pacientes, se observó una respuesta objetiva en 37 pacientes (15%), con 17 pacientes (7%) con respuesta completa (CR) y 20 pacientes (8%) con respuesta parcial (PR) (véase la Tabla 1). El intervalo de confianza de 95% para respuesta objetiva fue de 11% a 20%. El inicio de la regresión tumoral se observó tan precozmente como a las 4 semanas después de completar el primer curso de tratamiento y en algunos casos la regresión tumoral continuó durante hasta 12 meses después del inicio del tratamiento. Se observaron respuestas en pulmón y en sitios no pulmonares (por ej. hígado, ganglios linfáticos, ocurrencias en lecho renal, tejidos blandos). También se observaron respuestas en pacientes con lesiones individuales importantes y alta carga tumoral.

Infusión endovenosa continua

Ciento noventa y tres pacientes con CCRM se trataron con Proleukin® como agente único por infusión IV continua en dos estudios clínicos . En los resultados combinados en pacientes que se consideraron evaluables para eficacia, se observó una respuesta objetiva en 28 de 193 pacientes (15%), 7 pacientes (4%) con respuesta completa y 21 pacientes (11%) con respuesta parcial (véase Tabla 1). Se observaron respuestas en pulmón y sitios no pulmonares, incluyendo hígado, hueso, piel, ganglios linfáticos, ocurrencias en lecho renal y tejidos blandos.

Inyección subcutánea

Ciento tres pacientes con CCRM se trataron con Proleukin® como agente único mediante inyecciones subcutáneas . En los resultados combinados de estos pacientes, se observó respuesta objetiva en 14 pacientes (14%), 4 pacientes (4%) con respuesta completa y 10 pacientes (10%) con respuesta parcial. La mediana de supervivencia libre de progresión (PFS, *por sus siglas en inglés*) para todos los pacientes con respuesta fue de 11 meses. Para los pacientes con CR, la mediana de PFS fue de 65 meses. Se observaron respuestas principalmente en pulmón. Al momento del seguimiento a los cinco años, cuatro de 14 pacientes (29%) con respuesta aún estaban vivos: tres de los pacientes con CR (26+, 55+, 87+ meses) y uno de los pacientes con PR (31+ meses).

Melanoma metastásico

Dosis alta en bolo

Doscientos setenta pacientes con melanoma metastásico se trataron con Proleukin® como agente único en 8 estudios clínicos efectuados en 22 instituciones . Los pacientes con melanoma metastásico recibieron una mediana de 18 de 28 dosis programadas de Proleukin® durante el primer curso de tratamiento. En los resultados combinados para estos pacientes, se observó respuesta objetiva en 43 pacientes (16%), con 17 pacientes (6%) con respuesta completa y 26 pacientes (10%) con respuesta parcial (véase la Tabla 1). El intervalo de confianza de 95% para la respuesta objetiva fue de 12% a 21%. Se observaron respuestas en pacientes con melanoma metastásico tanto en sitios viscerales como no viscerales (por ej. pulmón, hígado, ganglios linfáticos, tejidos blandos, adrenal, subcutáneo). También se observaron respuestas en pacientes con lesiones individuales importantes y una gran carga tumoral acumulativa.

R/A
CZ

Infusión continua

Trescientos cincuenta y nueve pacientes con melanoma metastásico se trataron con Proleukin® como agente único por infusión IV continua en 6 estudios clínicos. En los resultados combinados para estos pacientes, se observó respuesta objetiva en 61 pacientes (17%), 8 pacientes (2%) con respuesta completa y 53 pacientes (15%) con respuesta parcial.

INDICACIONES:

- Proleukin® (aldesleukin) está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales en adultos (CCRM).
- Proleukin® está indicado en el tratamiento de melanoma metastásico (MM) en adultos.

Previo a la administración de Proleukin® es mandatario realizar una cuidadosa selección de los pacientes, teniendo en cuenta las recomendaciones de realizar test de las funciones cardíaca y pulmonar y de laboratorio que se recomiendan en "Advertencias".

CONTRAINDICACIONES:

Proleukin® (aldesleukin) está contraindicado en :

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con un estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG)* de 2 o mayor.
- Pacientes que presenten los tres factores de riesgo asociados con una disminución de la tasa de respuesta y mediana de supervivencia. Estos factores de riesgo son: estado de desempeño ECOG* de 1 o mayor; más de un órgano con enfermedad metastásica; un período <24 meses entre el diagnóstico inicial de tumor primario y la fecha de evaluación del paciente para el tratamiento con aldesleukina.
- Pacientes con antecedentes significativos o evidencia actual de enfermedad cardíaca severa. En casos dudosos, se debe efectuar una prueba de esfuerzo.
- Pacientes con evidencia de infección activa que requieren tratamiento antibiótico.
- Pacientes con una PaO₂ <60 mmHg en reposo.
- Pacientes con disfunción preexistente severa de un órgano mayor.
- Pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) o afecciones convulsivantes, con excepción de pacientes con metástasis de cerebro tratadas con éxito (tomografía computada (TC) negativa; neurológicamente estable).

*Estado de desempeño ECOG: 0 = actividad normal, 1 = síntomas pero ambulatorio; 2 = en cama menos del 50% del tiempo; 3 = en cama más del 50% del tiempo, cuidado personal limitado; 4 = completamente discapacitado, no puede efectuar su cuidado personal.

Además, se recomienda excluir a los siguientes pacientes:

- Pacientes con recuento de glóbulos blancos (RGB) <4.000/mm³; plaquetas <100.000/mm³; hematocrito (Hto) <30%.
- Pacientes con bilirrubina y creatinina sérica por fuera del rango normal.
- Pacientes con injerto alogénico de órganos.
- Pacientes que posiblemente requieran corticoesteroides.
- Pacientes con enfermedades autoinmunitarias preexistentes.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Predicción de sobrevida

Los estudios clínicos demostraron que los pacientes con carcinoma de células renales metastásico se pueden dividir en 4 grupos de riesgo diferentes, que predicen la sobrevida y en algún grado la respuesta luego del tratamiento con Proleukin®, Los 4 grupos de riesgo están definidos por el número de factores de riesgo presentes al inicio del tratamiento: el grupo de riesgo muy bajo no presenta factores de riesgo, el grupo con riesgo bajo presenta un factor de riesgo, el grupo de riesgo intermedio presenta cualquier combinación de 2 factores de riesgo y el grupo de alto riesgo presenta simultáneamente los 3 factores de riesgo. La tasa de respuesta y la mediana de sobrevida disminuyen con el número de factores de riesgo presentes. Los pacientes con positividad para los tres factores de riesgo no se deben tratar con Proleukin® (véase la sección 5 Contraindicaciones) [4].

Síndrome de extravasación capilar

La administración de Proleukin® se asoció con el síndrome de extravasación capilar (SEC) caracterizado por la pérdida del tono vascular y la extravasación de las proteínas plasmáticas y líquido en el espacio extravascular. El SEC resulta en hipotensión, taquicardia y reducción de la perfusión de órganos. Se informó SEC severo que resultó en muerte. La frecuencia y severidad son menores después de la administración subcutánea en comparación con la infusión endovenosa.

El síndrome de extravasación capilar habitualmente comienza dentro de pocas horas después del inicio del tratamiento con Proleukin® y se informó la ocurrencia de hipotensión clínica después de 2 a 12 horas. Se requiere el monitoreo cuidadoso de la función circulatoria y respiratoria, particularmente en pacientes que reciben Proleukin® endovenoso (véase la sección pruebas de laboratorio y clínicas).

En algunos pacientes la hipotensión se resuelve sin tratamiento. En otros, se requiere tratamiento con uso cuidadoso de líquidos endovenosos. En casos más refractarios, se requieren catecolaminas en dosis bajas para mantener la presión arterial y la perfusión orgánica. El uso prolongado o en dosis altas de las catecolaminas se puede asociar con alteraciones del ritmo cardíaco.

Si se administran líquidos endovenosos, se debe ser cuidadoso al ponderar los beneficios potenciales de la expansión del volumen intravascular contra el riesgo de edema pulmonar, ascitis, derrame pleural o pericárdico secundario a la extravasación capilar. Si estas medidas no son exitosas, se debe interrumpir el tratamiento con Proleukin®.

Derrames de superficies serosas

Proleukin® puede exacerbar los derrames de las superficies serosas. Se debe considerar el tratamiento de éstos antes de iniciar el tratamiento con Proleukin®, particularmente cuando los derrames se localizan en sitios anatómicos donde el empeoramiento puede llevar a la insuficiencia de una función orgánica importante (por ejemplo, derrames pericárdicos), véase la siguiente sección de pruebas clínicas y de laboratorio.

Enfermedad autoinmunitaria

Proleukin® puede exacerbar las enfermedades autoinmunitarias preexistentes, resultando en complicaciones potencialmente fatales. Se informó la activación de la enfermedad de Crohn quiescente luego del tratamiento con Proleukin®.

Dado que no todos los pacientes que desarrollan fenómenos autoinmunes asociados con interleuquina 2 presentan antecedentes de preexistencia de enfermedad autoinmunitaria, se

justifica la identificación y monitoreo cuidadoso de alteraciones tiroideas u otros fenómenos potencialmente autoinmunitarios .

Efectos sobre el sistema nervioso central

La administración de Proleukin® se debe discontinuar en pacientes que desarrollan letargo o somnolencia severa; la continuación de la administración puede resultar en coma .

Proleukin® puede exacerbar los síntomas de la enfermedad en pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC) clínicamente no reconocidas o sin tratamiento. Todos los pacientes deben efectuar una evaluación y tratamiento adecuado de las metástasis del SNC antes de recibir tratamiento con Proleukin® .

Los pacientes pueden experimentar cambios del estado mental incluyendo irritabilidad, confusión o depresión mientras reciben Proleukin®. Aunque en general son reversibles cuando se suspende la administración del producto medicinal, estos cambios del estado mental pueden persistir durante varios días. Proleukin® puede alterar la respuesta del paciente a productos medicinales psicotrónicos (véase la sección 8, Interacciones).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de Proleukin® resulta en un aumento reversible de las transaminasas hepáticas, bilirrubina sérica, urea sérica y creatinina sérica. El metabolismo o la excreción renal o hepática de los productos medicinales administrados en forma concomitante se puede alterar por la administración de Proleukin®. Otros productos medicinales con conocido potencial nefrotóxico o hepatotóxico se deben usar con precaución (véase la sección 8, Interacciones). Se debe efectuar un monitoreo cuidadoso en todos los pacientes con insuficiencia renal o hepática preexistente (véase Monitoreo clínico y de laboratorio).

Infecciones

La administración de Proleukin® se puede asociar con un aumento en la incidencia y/o severidad de infecciones bacterianas, incluyendo septicemia, endocarditis bacteriana, tromboflebitis séptica, peritonitis y neumonía.

Estas se informaron principalmente después de la administración endovenosa. En pacientes que recibieron infusión endovenosa de Proleukin®, se informó un aumento en la incidencia y/o severidad de infecciones locales en el sitio del catéter. Los pacientes con vía central se deben tratar con antibióticos en forma profiláctica. Excepto por varios casos de infección del tracto urinario debido a *Escherichia coli*, el organismo causante principal fue el *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* .

En pacientes en tratamiento con inyecciones subcutáneas, son frecuentes las reacciones en el sitio de inyección, algunas veces con necrosis. Los efectos se pueden reducir cambiando el sitio de inyección en el cuerpo.

Las infecciones bacterianas preexistentes se deben tratar antes de iniciar tratamiento con Proleukin®.

Alteraciones del metabolismo de la glucosa

Existe la posibilidad de alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante el tratamiento con Proleukin®. Se debe monitorear la glucosa en sangre; se debe observar particularmente a los pacientes con diabetes preexistente (véase Monitoreo clínico y de laboratorio) .

Administración del fármaco

La administración de Proleukin® resulta en fiebre y reacciones adversas gastrointestinales en la mayoría de los pacientes tratados con la dosis recomendada. Se puede instituir tratamiento concomitante con paracetamol al momento de la administración de Proleukin® para reducir la fiebre. Se puede agregar *petidina* para controlar los escalofríos asociados con la fiebre. Se pueden usar antieméticos y antidiarreicos según necesidad para tratar otras reacciones adversas

MA
az

8 Basado FDA Julio 2012 / CDS V01-Track nº2011/PSB/GIC-0483-s

María Isabel Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderada

APODERADO
LUIS A. GHIO
DNI 14.763.947

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

gastrointestinales. Algunos pacientes con erupción pruriginosa se benefician de la administración concomitante de antihistamínicos.

Monitoreo clínico y de laboratorio

Además de aquellas pruebas que se requieren normalmente para el monitoreo de los pacientes con carcinoma de células renales metastásico o melanoma metastásico, se recomiendan las siguientes pruebas en todos los pacientes en tratamiento con Proleukin®, antes del comienzo del tratamiento y luego en forma periódica:

- Pruebas hematológicas estándar, incluyendo recuento leucocitario (RGB) (con diferencial y recuento de plaquetas). La administración de Proleukin® puede llevar a la anemia y trombocitopenia.

Bioquímica sanguínea, incluyendo equilibrio de líquidos y electrolítico, glucosa en sangre y pruebas de función renal (Los niveles séricos de creatinina deben ser ≤ 1.5 mg/dl, previo a la iniciación del tratamiento con Proleukin®) y hepática. Se deben monitorear cuidadosamente todos los pacientes con disfunción renal o hepática preexistente.

- La evaluación previa al tratamiento debe incluir radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG, más prueba de esfuerzo si está indicada) y gases en sangre arterial. Las alteraciones o cualquier evidencia de isquemia cardíaca se debe seguir con más pruebas para excluir enfermedad arterial coronaria significativa.

En pacientes que reciben Proleukin® endovenosa en altas dosis, se debe efectuar una prueba de esfuerzo con talio para documentar el movimiento de la pared sin alteraciones. Se debe documentar una función pulmonar adecuada ($VEF_1 > 2$ litros o 75% del previsto para altura y edad) antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes que reciben Proleukin® endovenoso, se deben monitorear la función circulatoria mediante la evaluación regular de la presión arterial y el pulso y mediante el monitoreo de la función de otros órganos incluyendo el estado mental y la excreción de orina. Se deben efectuar evaluaciones más frecuentes en pacientes que experimentan una disminución de la presión arterial. Se debe evaluar la hipovolemia mediante el monitoreo de la presión venosa central.

Los pacientes que desarrollen rales, aumento de la frecuencia respiratoria o que presenten disnea, deben someterse a monitoreo de la función pulmonar durante el tratamiento, que incluye oximetría de pulso y determinación de gases en sangre arterial.

Manifestaciones severas de eosinofilia

Durante el tratamiento la mayoría de los pacientes experimentan linfocitopenia y eosinofilia, con linfocitosis de rebote dentro de las 24 a 48 horas luego del tratamiento. Esto puede estar relacionado con el mecanismo de actividad antitumoral de Proleukin®. Se informaron manifestaciones severas de eosinofilia comprendiendo infiltración eosinófila de los tejidos cardíacos y pulmonares.

Manejo y uso de maquinaria

Proleukin® puede afectar la función del sistema nervioso central. Pueden ocurrir alucinaciones, somnolencia, síncope y convulsiones durante el tratamiento con Proleukin® (véase la sección Reacciones adversas al fármaco) y puede afectar la capacidad del paciente para manejar y operar maquinarias.

Los pacientes no deben manejar ni operar maquinarias hasta recuperarse de las reacciones adversas del fármaco.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Se recomiendan realizar las siguientes evaluaciones clínicas en todos los pacientes, antes del inicio del tratamiento y luego en forma diaria durante la administración de la droga.

MONTE VERDE S.A.

9

Basado FDA Julio2012 / CDS V01-Track n°2011L3B/GIC-0483-s

María Isabe Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderada

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

- Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas
- Ionograma, función renal y hepática
- Radiografía de tórax

Los niveles séricos de creatinina deben ser ≤ 1.5 mg/dl, previo a la iniciación del tratamiento con Proleukin®.

Todos los pacientes deben realizar un test de función pulmonar basal y gases arteriales en sangre. Debe documentarse una adecuada función pulmonar previo al inicio de la terapia ($VEF_1 > 2$ litros o $\geq 75\%$ del valor predictivo por peso y edad).

El monitoreo diario durante la terapia con Proleukin® debe incluir los signos vitales (temperatura, pulso, presión arterial y frecuencia respiratoria), peso, y balance de líquidos. En un pacientes con disminución de la presión sistólica, especialmente menos de 90 mmHg, debe realizarse un monitoreo cardiaco constante. Si se detecta alguna alteración en el ritmo o algún complejo anormal, debe realizarse un ECG. En los pacientes hipotensos, los signos vitales deben ser tomados en forma horaria.

Durante el tratamiento, la función pulmonar debe ser monitoreada regularmente mediante examinación clínica, junto con los signos vitales y la oximetría de pulso. Los pacientes con disnea o signos clínicos de insuficiencia respiratoria (taquipnea o rales) deben ser valorados con una determinación de gases arteriales. Estos test deberán repetirse tan a menudo como la clínica del paciente lo requiera.

La función cardiaca debe ser evaluada diariamente mediante la evaluación clínica y los signos vitales. Los pacientes con signos o síntomas de dolor en el pecho, soplos, galope, ritmos irregulares o palpitaciones deben ser evaluados con un ECG y dopaje de las enzimas cardiacas. Se ha reportado evidencia de lesión miocárdica, incluyendo hallazgos compatibles con infarto de miocardio o miocarditis. La hipoquinesia ventricular debida a miocarditis puede ser persistente luego de unos meses. Si existiera evidencia de isquemia cardiaca o insuficiencia cardiaca congestiva, debe detenerse la terapia con Proleukin® y se debe repetir un estudio con talio.

Interacciones:

Interacciones que resultan en efectos sobre otros fármacos

Interacciones observadas que resultaron en la recomendación de no usar en forma concomitante

Interacciones que afectan el uso de Proleukin®.

Antineoplásicos

Se informó síndrome de lisis tumoral fatal en combinación con el tratamiento con cisplatino, vinblastina y dacarbazina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de los principios activos mencionados.

Se informaron reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron regímenes combinados que contenían altas dosis de Proleukin® y agentes quimioterápicos en forma secuencial, específicamente dacarbazina, cis-platino, tamoxifeno y interferón alfa. Estas reacciones consistieron en eritema, prurito e hipotensión y ocurrieron dentro de pocas horas después de la administración de la quimioterapia. Estos eventos requirieron intervención médica en algunos pacientes.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides administrados en forma concomitante pueden disminuir la actividad de Proleukin® y por lo tanto se deben evitar. Sin embargo, los pacientes que desarrollan signos o síntomas potencialmente fatales se pueden tratar con dexametasona hasta la resolución de la toxicidad hasta un nivel aceptable.

Medios de contraste

El uso de medios de contraste después de la administración de Proleukin® puede resultar en una reaparición de la toxicidad observada durante la administración de Proleukin®. La mayoría de los eventos se informaron dentro de las 2 semanas después de la última dosis de Proleukin®, pero algunos ocurrieron meses más tarde. Por lo tanto, no se recomienda el uso de medios de contraste dentro de las 2 semanas después del tratamiento con Proleukin®.

Interacciones observadas a considerar

Interacciones que afectan el uso de Proleukin®.

Productos medicinales con efectos hepatotóxicos, nefrotóxicos, mielotóxicos, o cardiotoxicos

El uso concurrente de productos medicinales con efectos hepatotóxicos, nefrotóxicos, mielotóxicos, o cardiotoxicos con Proleukin®, puede aumentar la toxicidad de Proleukin®. Estos productos se deben usar con precaución y estos sistemas deben observarse y monitorearse cuidadosamente (véase la sección 6, Advertencias y precauciones).

Productos medicinales con acción central

Proleukin® puede afectar la función nerviosa central. Por lo tanto, podrían ocurrir interacciones luego de la administración concomitante de productos medicinales de acción central. Proleukin® puede alterar la respuesta del paciente a productos medicinales psicotrópicos y por lo tanto se debe monitorear a los pacientes (véase la sección 6, Advertencias y precauciones).

Agentes antihipertensivos

Los agentes antihipertensivos tal como los beta bloqueantes, pueden potenciar la hipotensión observada con Proleukin® y por lo tanto se debe monitorear la presión arterial.

Proleukin® puede afectar la función nerviosa central. Por este motivo podrían ocurrir interacciones si se administrara concomitantemente con drogas psicotrópicas (narcóticos, analgésicos, antieméticos, sedantes, tranquilizantes).

La administración conjunta de drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, indometacina), mielotóxicas (quimioterápicos citotóxicos) cardiotoxicas (doxorrubicina) o hepatotóxica (metotrexato, asparaginasa) puede aumentar la toxicidad de Proleukin® a nivel de estos órganos. La seguridad y eficacia de Proleukin® en combinación con agentes antineoplásicos no ha sido estudiada.

En adición, la disminución de la función renal y hepática secundaria al uso de Proleukin® puede retrasar la eliminación de las medicaciones concomitantes e incrementar el riesgo de padecer reacciones adversas por estas drogas.

DA
CH

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron tratamiento combinado con altas dosis secuenciadas de Proleukin® y agentes antineoplásicos, específicamente con dacarbazina, cis-platino, tamoxifeno e interferón-alfa. Estas reacciones consistieron en eritema, prurito e hipotensión y ocurrieron dentro de las horas de administración de la quimioterapia. Estos eventos requirieron intervención médica en algunos pacientes.

En pacientes que recibieron Proleukin® en combinación con interferón-alfa se incrementó la incidencia de lesión miocárdica como infarto de miocardio, miocarditis, hipoquinesia ventricular y rabdomiólisis severa.

Con el uso combinado de Proleukin® con interferón-alfa se observó la exacerbación o el inicio de trastornos autoinmunes e inflamatorios, incluyendo glomerulonefritis por IgA, miastenia gravis óculo-bulbar, artritis inflamatoria, tiroiditis, pénfigo buloso y síndrome de Stevens-Johnson.

A pesar de que los glucocorticoides pueden reducir los efectos adversos inducidos por Proleukin® como fiebre, insuficiencia renal, hiperbilirrubinemia, confusión y disnea, estos agentes también pueden reducir la efectividad antitumoral del mismo, por lo que esta combinación debe evitarse.

Los betabloqueantes y otros antihipertensivos pueden potenciar la hipotensión observada con el Proleukin®.

Reacciones adversas al medio de contraste yodado:

La revisión de la literatura reveló que el 12.6% (11-28%) de 501 pacientes tratados con varios regímenes de interleukina-2 (IL-2) a los que subsecuentemente se les administró un medio de contraste radiográfico yodado experimentaron reacciones adversas atípicas agudas. El inicio de los síntomas usualmente ocurrió entre 1 a 4 horas siguiendo a la administración del medio de contraste. Estas reacciones incluyeron fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, prurito, rash, diarrea, hipotensión, edema y oliguria. Algunos médicos han notado que estas reacciones se asemejaron a los efectos adversos que ocurren inmediatamente luego de la administración de IL-2, sin embargo la causa de las reacciones al contraste luego de la terapia con IL-2 es desconocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron cuando el medio de contraste fue administrado dentro de las 4 semanas posteriores a la administración de la última dosis de IL-2. Estos eventos también ocurrieron cuando el medio de contraste fue administrado varios meses luego del tratamiento con IL-2.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad:

No se han realizado estudios acerca del potencial mutagénico o carcinogénico de Proleukin®.

No se han realizado estudios evaluando los efectos de Proleukin® sobre la fertilidad. Se recomienda que esta droga no sea administrada a personas en edad fértil (de ambos sexos) que no se aseguren una contracepción efectiva.

Embarazo:

Categoría C de la FDA

María Isabel Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderada

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.538.720

APROBADO
LINA ALVARO
DNI: 14.720.007

El Proleukin® ha demostrado tener efectos embriofetales en ratas cuando se administra en dosis de 27 a 36 veces mayores a las dosis humanas (según el peso corporal). Toxicidades maternas significativas fueron observadas en ratas preñadas cuando se administró Proleukin® por vía IV en dosis de 2.1 a 36 veces mayores a las dosis humanas durante el período crítico de organogénesis. No se observó otra evidencia de teratogenicidad más que la atribuida a la toxicidad materna.

No existen estudios bien controlados acerca del uso de Proleukin® durante el embarazo. Proleukin® solo debería ser utilizado durante el embarazo si los beneficios maternos justificaran los potenciales riesgos sobre el feto.

Mujeres en edad reproductiva y anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto los hombres como las mujeres sexualmente activos debe usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento.

Lactancia:

No se conoce en que cantidad la droga es excretada a la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas a través de la leche materna y debido a los potenciales efectos adversos serios que el Proleukin® podría provocar sobre los lactantes, la decisión de discontinuar la lactancia o el empleo de Proleukin® debe tomarse en base a la importancia del tratamiento para la madre.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

Pacientes geriátricos:

Un pequeño número de pacientes mayores de 65 años fueron incluidos en los trabajos clínicos realizados con Proleukin®. La experiencia se limita a 27 pacientes, 8 con melanoma metastásico y 19 con carcinoma metastásico de células renales. Las tasas de respuesta fueron similares entre los pacientes mayores y los menores de 65 años. El número medio de cursos y de dosis por curso fueron similares entre ambos tipos de pacientes.

Se sabe que el Proleukin® es sustancialmente excretado por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a la droga puede ser mayor en pacientes con función renal disminuida. El patrón de la toxicidad sobre los órganos y sistemas es similar en ambos tipos de pacientes. Sin embargo, existe una tendencia en el incremento de las toxicidades urogenitales y disnea en los pacientes mayores de 65 años.

REACCIONES ADVERSAS:

La tasa de muertes relacionadas al empleo de Proleukin® en 255 pacientes con carcinoma metastásico de células renales fue del 4% (11/255). La tasa de muertes relacionadas al empleo de Proleukin® en 270 pacientes con melanoma metastásico fue del 2% (6/270).

Los siguientes datos son acerca de los eventos adversos comunes (reportados en más del 10% de los pacientes y de cualquier grado), presentados por sistema corporal, en orden decreciente de frecuencia, según el código COSTART desarrollado por la FDA, que se presentaron en 525 pacientes (255 con cáncer de células renales y 270 con melanoma metastásico) tratados con el régimen de dosis recomendado.

Eventos adversos ocurridos en $\geq 10\%$ de los pacientes (n=525)

Sistema	% de pacientes	Sistema	% de pacientes
Síntomas generales		Trastornos nutricionales y metabólicos	
Escalofríos	52	Bilirrubinemia	40
Fiebre	29	Aumento de creatinina	33
Malestar	27	Edema periférico	28
Astenia	23	Aumento de GOT	23
Infección	13	Ganancia de peso	16
Dolor	12	Edema	15
Dolor abdominal	11	Acidosis	12
Distensión abdominal	10	Hipomagnesemia	12
Cardiovascular		Hipocalcemia	11
Hipotensión	71	Aumento de FAL	10
Taquicardia	23	SN	
Vasodilatación	13	Confusión	34
Taquicardia supraventricular	12	Somnolencia	22
Trastornos cardiovasculares ^a	11	Ansiedad	12
Arritmia	10	Mareos	11
Digestivo		Respiratorio	
Diarrea	67	Disnea	43
Vómitos	50	Trastornos pulmonares ^b	24
Náuseas	35	Trastornos respiratorios ^c	11
Estomatitis	22	Aumento de la tos	11
Anorexia	20	Rinitis	10
Náuseas y vómitos	19	Piel y apéndices	
Hemático y linfático		Rash	42
Trombocitopenia	37	Prurito	24
Anemia	29	Dermatitis exfoliativa	18
Leucopenia	16	Urogenital	
		Oliguria	63

^a Trastornos cardiovasculares: fluctuaciones en la presión sanguínea, cambios asintomáticos en el ECG, insuficiencia cardiaca congestiva.

^b Trastornos pulmonares: hallazgos físicos asociados a congestión pulmonar, rales, roncus.

^c Trastornos respiratorios: Síndrome de distress respiratorio agudo, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, cambios pulmonares inespecíficos.

Los siguientes son datos acerca de eventos adversos que comprometieron la vida (reportados en > 1% de los pacientes, de grado 4), presentado por sistemas y según el código COSTART desarrollado por la FDA, que se presentaron en 525 pacientes (255 con cáncer de células renales y 270 con melanoma metastásico) tratados con el régimen TE VERDE S.A. de dosis recomendado.

Eventos adversos que comprometen la vida (grado 4) (n=525)

Sistema	Nº (%) de pacientes	Sistema	Nº (%) de pacientes
Síntomas generales		Trastornos nutricionales y metabólicos	
Fiebre	5 (1%)	Bilirrubinemia	13 (2%)

Infección	7 (1%)	Aumento de creatinina	5 (1%)
Sepsis	6 (1%)	Aumento de GOT	3 (1%)
Cardiovascular		Acidosis	4 (1%)
Hipotensión	15 (3%)	SN	
Taquicardia supraventricular	3 (1%)	Confusión	5 (1%)
Trastornos cardiovasculares ^a	7 (1%)	Estupor	3 (1%)
Infarto de miocardio	7 (1%)	Coma	8 (2%)
Taquicardia ventricular	5 (1%)	Psicosis	7 (1%)
Robo coronario	4 (1%)	Respiratorio	
Digestivo		Disnea	5 (1%)
Diarrea	10 (2%)	Trastornos respiratorios ^c	14 (3%)
Vómitos	7 (1%)	Apnea	5 (1%)
Hematológico y linfático		Urogenital	
Trombocitopenia	5 (1%)	Oliguria	33 (6%)
Trastornos de la coagulación ^b	4 (1%)	Anuria	25 (5%)
		Insuficiencia renal aguda	3 (1%)

^a Trastornos cardiovasculares: fluctuaciones de la presión arterial

^b Trastornos de la coagulación: coagulopatía intravascular

^c Trastornos respiratorios: Síndrome de distress respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria, intubación

Los siguientes eventos adversos que amenazaron la vida (grado 4) fueron reportados en < 1% de los 525: hipotermia, shock, bradicardia, extrasístoles ventriculares, isquemia de miocardio, síncope, hemorragia, arritmia atrial, flebitis, bloqueo AV de segundo grado, endocarditis, derrame pericárdico, gangrena periférica, trombosis, coronariopatía, estomatitis, náuseas y vómitos, test de función hepática anormal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea con sangre, trastornos gastrointestinales, perforación intestinal, pancreatitis, anemia, leucopenia, leucocitosis, hipocalcemia, aumento de FAL, aumento de urea, hiperuricemia, aumento de NPN, acidosis respiratoria, somnolencia, agitación, neuropatía, reacción paranoide, convulsiones, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, delirio, asma, edema pulmonar, hiperventilación, hipoxia, hemoptisis, hipoventilación, neumotórax, midriasis, alteraciones pupilares, función renal anormal, falla renal, necrosis tubular aguda.

Adicionalmente, en una población mayor a 1.800 pacientes tratados con Proleukin®, que recibieron distintos tipos de dosis y esquemas (subcutánea, infusión continua, administración con células "killer" activadas por interleuquinas) se reportaron los siguientes eventos adversos: úlceras duodenales, necrosis intestinal, miocarditis, taquicardia supraventricular, ceguera permanente o transitoria secundaria a neuritis óptica, accidente isquémico transitorio, meningitis, edema cerebral, pericarditis, neuritis intersticial alérgica, fístula traqueo-esofágica.

En esa misma población, los siguientes eventos adversos fatales ocurrieron con una frecuencia < 1%: hipertermia maligna, paro coronario, infarto de miocardio, embolia pulmonar, ACV, perforación intestinal, falla hepática o renal, depresión severa que condujo al suicidio, edema pulmonar, paro respiratorio. Los pacientes con carcinoma metastásico de células renales y melanoma metastásico, y con un EF ECOG \geq 1 presentaron una mayor mortalidad y eventos adversos serios relacionados al tratamiento.

La mayoría de las reacciones adversas son autolimitadas y usualmente, pero no invariablemente, revierten o mejoran a los 2 o 3 días de discontinuar la terapia. Los ejemplos de reacciones adversas que incluyen secuelas permanentes son: infarto de miocardio, perforación/infarto intestinal y gangrena.

Inmunogenicidad:

57 de 77 (74%) los pacientes con carcinoma metastásico de células renales tratados con un régimen de Proleukin® cada 8 horas y 33 de 50 (66%) de los pacientes con melanoma metastásico tratados con varios regimenes por vía IV desarrollaron bajos títulos de anticuerpos no neutralizantes anti-Proleukin®. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en estos pacientes, pero si se han detectado en 1/106 (< 1%) de pacientes tratados con Proleukin® por vía IV usando una mayor variedad de esquemas y dosis. La significancia clínica de estos anticuerpos anti-Proleukin® es desconocida.

Los resultados de estudios de inmunogenicidad son altamente dependientes de diversos factores incluyendo sensibilidad y especificidad de la metodología de los ensayos, el manejo de las muestras, tiempos de recolección, medicación concomitante y enfermedades concurrentes. Por estos motivos, las comparaciones de la incidencia de anticuerpos para PROLEUKIN® con la incidencia de anticuerpos de otros productos puede ser incorrecta.

Experiencia post-marketing:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado en relación al empleo de Proleukin® luego de su aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas en forma espontánea por la población sin conocer el número total de la misma, no siempre fue posible establecer la frecuencia o la relación causal con la exposición a la droga.

- Sangre y Sistema Linfático: neutropenia, febrile neutropenia febril, eosinofilia, linfocitopenia
- Cardiológico: cardiomiopatía, taponamiento cardiaco
- Endocrino: hipertiroidismo
- Gastrointestinal: gastritis, obstrucción intestinal, colitis
- General y en el sitio de la administración : necrosis en el sitio de la inyección
- Hepatobiliar: hepatitis, hepatoesplenomegalia, colecistitis
- Sistema Inmune: anaphylaxis, angioedema, urticaria
- Infección e infestations: pneumonia (bacterial, fungica, viral), endocarditis fatal, celulitis
- Musculoesquelético y tejido conectivo: miopatía, miositis, rhabdomiolisis
- Sistema Nervioso: lesiones cerebral, encefalopatía, síndrome extrapiramidal, neuralgia, neuritis, neuropatía por desmielinización
- Psiquiátrica: insomnia
- Vascular: hipertensión, hemorragia subdural and subaragnoidea fatal, hemorragia cerebral ;hemorragia retroperitoneal

MONTE VERDE S.A.

APROBADO
LILIANA CARRERA
DIRECCIÓN 14/05/2017

Se han reportado exacerbaciones o presentaciones iniciales de un cierto número de trastornos inflamatorios y autoinmunes. En pacientes con melanoma metastásico

tratados con IL-2 se ha observado vitiligo persistente pero no progresivo. Toxicidades sinérgicas, aditivas y nuevas se han reportado cuando Proleukin® se combinó con otras drogas. Las toxicidades nuevas incluyeron: reacciones al medio de contraste yodado e hipersensibilidad a los agentes antineoplásicos.

La experiencia ha mostrado que las siguientes medicaciones han sido útiles en el manejo de los pacientes tratados con Proleukin®:

- Antipiréticos estándar, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), administrados inmediatamente antes del Proleukin®, reducen la generación de fiebre. La función renal debe ser monitoreada debido a que algunos AINEs pueden potenciar la nefrotoxicidad.
- Meperidina, para controlar la rigidez asociadas a la fiebre.
- Antagonistas H₂, para profilaxis de la irritación y sangrado gastrointestinal.
- Antieméticos y antidiarreicos según sea necesario, para tratar otros efectos adversos gastrointestinales.

Generalmente estas medicaciones fueron discontinuadas 12 horas después de la última dosis de Proleukin®.

Los pacientes con catéteres centrales tienen un riesgo mayor de desarrollar infecciones por bacterias Gram positivas. En los estudios clínicos el uso de antibióticos profilácticos como oxacilina, nafacilina, ciprofloxacina o vancomicina disminuyó la incidencia de infecciones por estafilococos asociadas a Proleukin®. Para controlar el rash y el prurito se utilizaron difenhidramina o hidroxicina hasta la resolución de los síntomas. Las cremas tópicas y los ungüentos fueron aplicados según necesidad en las manifestaciones en piel. No deben utilizarse preparados que contengan esteroides (por ejemplo hidrocortisona).

Importante: previamente al uso de cualquiera de los productos mencionados, los médicos se deben referir a los prospectos de cada uno de ellos.

Síndrome de extravasación capilar

Las arritmias cardíacas (supraventriculares y ventriculares), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria que requiere intubación, hemorragia o infarto gastrointestinal, insuficiencia renal, edema y cambios del estado mental pueden estar asociados con el síndrome de extravasación capilar (véase la sección 6, Advertencias y precauciones). La frecuencia y severidad del síndrome de extravasación capilar son menores después de la administración subcutánea que con la infusión endovenosa .

Manifestaciones severas de eosinofilia

Durante el tratamiento la mayoría de los pacientes experimentan linfocitopenia y eosinofilia, con linfocitosis de rebote dentro de las 24 a 48 horas luego del tratamiento. Esto puede estar relacionado con el mecanismo de actividad antitumoral de Proleukin®. Se informaron manifestaciones severas de eosinofilia comprendiendo infiltración eosinófila de los tejidos cardíacos y pulmonares .

Vasculitis cerebral

Se informó vasculitis cerebral tanto aislada como combinada con otras manifestaciones. Se informó vasculitis cutánea y leucocitoplástica por hipersensibilidad. Algunos de estos casos responden a los corticoesteroides .

Infección bacteriana

Se informó infección bacteriana o exacerbación de infección bacteriana incluyendo septicemia, endocarditis bacteriana, tromboflebitis séptica, peritonitis, neumonía e infección local en el sitio del catéter, principalmente después de la administración endovenosa (véase la sección 6, Advertencias y precauciones).

Leucoencefalopatía

Existieron informes infrecuentes de leucoencefalopatía asociada con interleuquina 2 en la bibliografía, principalmente en pacientes tratados por una indicación fuera de rótulo. El papel de la interleuquina 2 con respecto a este evento permanece incierto. Sin embargo las infecciones oportunistas, administración concomitante de interferón como así también cursos múltiples de quimioterapia son otros factores que pueden predisponer a la población tratada a tal evento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis

Para el carcinoma de células renales metastásico (CCRM), Proleukin® se debe administrar por infusión en bolo endovenoso (IV) en dosis altas, mediante infusión IV continua o por inyección subcutánea.

Para el melanoma metastásico, Proleukin® se debe administrar por infusión en bolo IV en dosis altas o mediante infusión IV continua.

Infusión en bolo en dosis altas

Se administran $0,6 \times 10^6$ UI/kg (0,037 mg/kg) cada 8 horas mediante una infusión endovenosa de 15 minutos por un máximo de 14 dosis. Luego de 5 a 9 días sin tratamiento con Proleukin® se repite el esquema por otras 14 dosis, para un máximo de 28 dosis por curso, según tolerancia. Durante los estudios clínicos, con frecuencia se suspendió la administración por toxicidad. Los pacientes con CCR metastásico tratados con este esquema recibieron una mediana de 20 de las 28 dosis durante el primer curso de tratamiento. Los pacientes con melanoma metastásico recibieron una mediana de 18 de las 28 dosis durante el primer curso de tratamiento.

Mantenimiento: Los pacientes se deben evaluar en cuanto a respuesta aproximadamente 4 semanas después de completar un curso de tratamiento y luego inmediatamente antes del inicio programado del siguiente curso de tratamiento. Los pacientes deben recibir cursos adicionales de tratamiento únicamente si existe evidencia de regresión tumoral luego del último curso y la repetición del tratamiento no está contraindicada (véase la sección 5, Contraindicaciones y la sección 6, Advertencias y precauciones). Cada curso de tratamiento debe separarse por un período sin tratamiento con Proleukin® de al menos 7 semanas.

Infusión endovenosa continua

Se administran 18×10^6 UI por m^2 por 24 horas como infusión endovenosa continua durante 5 días, seguida de 2 a 6 días sin tratamiento con Proleukin®, 5 días adicionales de Proleukin® endovenoso como infusión continua y 3 semanas sin tratamiento con Proleukin®. Esto constituye un ciclo de inducción. Después del período de 3 semanas sin tratamiento con Proleukin® del primer ciclo, se debe administrar un segundo ciclo de inducción.

Mantenimiento: Se pueden administrar hasta cuatro ciclos de mantenimiento (18×10^6 UI por m^2 como infusión continua durante 5 días) con intervalos de 4 semanas en pacientes que presentan respuesta o estabilización de la enfermedad.

Inyección subcutánea

Se administran 18×10^6 UI como inyección subcutánea (SC) cada día durante 5 días, seguido de 2 días sin tratamiento con Proleukin®. Durante las siguientes 3 semanas, se administran 18×10^6 UI SC los días 1 y 2 de cada semana, seguido de 9×10^6 UI los días 3 a 5. Los días 6 y 7 no se administra tratamiento. Después de una semana sin tratamiento con Proleukin®, se debe repetir este ciclo de 4 semanas.

Mantenimiento: Se pueden administrar ciclos de mantenimiento según se describe anteriormente en pacientes que presenten respuesta o estabilización de la enfermedad.

Si un paciente no tolera el régimen de dosis recomendado, se debe reducir la dosis o interrumpir la administración hasta la moderación de la toxicidad. Se desconoce hasta que grado la reducción de la dosis afecta la tasa de respuesta y la mediana de supervivencia.

Insuficiencia renal

No se efectuaron estudios formales para evaluar la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de Proleukin® en pacientes con insuficiencia renal preexistente (véase la sección Advertencias y precauciones).

Los pacientes con insuficiencia renal preexistente se deben monitorear en forma cuidadosa.

El metabolismo o la excreción renal de productos medicinales administrados en forma concomitante se pueden alterar por la administración de Proleukin®.

Insuficiencia hepática

No se efectuaron estudios formales para evaluar la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de Proleukin® en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (véase la sección 6, Advertencias y precauciones).

La administración de Proleukin® resulta en un aumento reversible de las transaminasas hepáticas, bilirrubina sérica, urea sérica y creatinina sérica; los pacientes con insuficiencia renal o hepática preexistente se deben monitorear en forma cuidadosa.

El metabolismo o la excreción hepática de productos medicinales administrados en forma concomitante se pueden alterar por la administración de Proleukin®.

Pediatría

Aún no se estableció la seguridad y eficacia de Proleukin® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No se efectuaron estudios clínicos formales para comparar la eficacia o seguridad de Proleukin® en pacientes mayores con aquellas en pacientes más jóvenes.

Sin embargo, se recomienda precaución a los clínicos que prescriban Proleukin® a pacientes mayores, dado que puede ocurrir una declinación de la función hepática y renal con el aumento de la edad.

Método de administración

Proleukin® solamente debe usarse bajo la supervisión de un médico calificado, con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer.

Para la administración por infusión endovenosa, se recomienda que los pacientes se internen en una unidad especializada con instalaciones de unidad de cuidados intensivos para el monitoreo de los parámetros clínicos y de laboratorio relevantes del paciente.

El tratamiento subcutáneo se puede administrar en instalaciones ambulatorias por profesionales de salud calificados.

Modificaciones de dosis:

Las modificaciones de dosis debidas a toxicidad deben ser acompañadas por la disminución o la interrupción de la dosis actual y las siguientes dosis. La decisión de detener, continuar o reiniciar la terapia con Proleukin® debe ser tomada luego de realizar una evaluación global del paciente. Teniendo en cuenta estas recomendaciones, deben utilizarse los siguientes lineamientos:

El retratamiento con Proleukin® está contraindicado en pacientes que han experimentado las siguientes toxicidades:

Sistema	Evento adverso
Cardiovascular	Taquicardia ventricular sostenida (≥ 5 latidos)
	Trastornos del ritmo cardiaco no controlados o que no responden al tratamiento
	Dolor de pecho con cambios en el ECG, consistentes con angina o infarto de miocardio
	Taponamiento cardiaco
Respiratorio	Intubación por más de 72 horas Repetición o dificultad para controlar convulsiones
Urogenital	Falla renal que requirió más de 72 horas de diálisis
Nervioso	Coma o psicosis tóxica en las últimas 48 horas o más
Digestivo	Perforación/isquemia intestinal
	Hemorragia GI que requirió cirugía

Las dosis deben ser suspendidas y reiniciadas de acuerdo al siguiente cuadro:

Sistema	Suspender dosis ante	Dosis posteriores
Cardiovascular	Fibrilación atrial, taquicardia supraventricular o bradicardia que requiere tratamiento o es recurrente o persistente	El paciente está asintomático, con recuperación total al ritmo sinusal normal
	Presión arterial sistólica < 90 mmHg con aumento de los requerimientos de vasopresores	Presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg estable o que mejoró los requerimientos de vasopresores
	Cualquier cambio en el ECG consistente con infarto de miocardio, isquemia o miocarditis con o sin dolor de pecho, sospecha de isquemia cardiaca	El paciente está asintomático, el infarto de miocardio y la miocarditis han sido descartados, la sospecha clínica de angina es baja, no hay evidencia de hipoquinesia ventricular
Respiratorio	Saturación de $O_2 < 90$	Saturación de $O_2 > 90$
Nervioso	Cambios en el estado mental, incluyendo confusión moderada y agitación	Cambios en el estado mental completamente resueltos
Generales	Sepsis, paciente clínicamente inestable	Sepsis resuelta, paciente clínicamente estable, infección

		bajo tratamiento
Urogenital	Creatinina sérica > 4.5 mg/dL o creatinina sérica \geq 4 mg/dL en presencia de sobrecarga de volumen severa, acidosis o hiperkalemia	Creatinina sérica < 4 mg/dL y estado hidroelectrolítico estable
	Oliguria persistente, diuresis < 10 ml/hora durante 16 a 24 horas con creatinina sérica en aumento	Diuresis > 10 ml/hora con disminución de la creatinina sérica > 1.5 mg/dl o normalización de la misma
Digestivo	Signos de falla hepática incluyendo encefalopatía, ascitis en aumento, dolor hepático, hipoglucemia	Todos los signos de falla hepática se resolvieron*
	Test de sangre oculta en materia fecal repetidamente positivo (> 3-4)	Test de sangre oculta en materia fecal negativo
Piel	Dermatitis bullosa o condición epitelial preexistente marcadamente empeorada, evitando el empleo de esteroides tópicos	Resolución de todos los signos de dermatitis bullosa

*Discontinuar todo tratamiento adicional de ese curso. Un nuevo curso de tratamiento, si está garantizado, debe ser iniciado no antes de las 7 semanas luego de la cesación de los eventos adversos y del alta hospitalaria.

Instrucciones para la reconstitución y dilución:

La reconstitución y dilución por procesos distintos a los recomendados pueden alterar la farmacología y la disponibilidad de Proleukin®, por lo que se deben evitar.

1. Proleukin® (aldesleukin) es un polvo liofilizado blanco a casi blanco, estéril, libre de preservantes, luego de su reconstitución y dilución. **PROLEUKIN® Y DEBE SER RECONSTITUIDO ASÉPTICAMENTE CON 1.2 ml DE AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN. UNA VEZ RECONSTITUÍDO, CADA ML CONTIENE 18 MILLONES DE unidades internacionales (1.1 mg) DE PROLEUKIN®.** La solución resultante debe ser clara, de incolora a ligeramente amarilla. Cada frasco es para una sola dosis y la porción que no se utilice debe ser descartada.
2. Durante la reconstitución, el agua estéril para inyección debe ser dirigida al frasco y el contenido movido gentilmente para evitar el exceso de espuma. **NO DEBE SACUDIRSE.**
3. La dosis de Proleukin®, reconstituida con agua estéril para inyección (sin preservativos), debe ser diluida asépticamente en 50 ml de Dextrosa al 5% e infundido en un período de 15 minutos.

En casos donde la dosis total de Proleukin® es de 1.5 mg o menos (por ejemplo en pacientes con un peso corporal de 40 kg o menos), la dosis de Proleukin® debe ser diluida en un volumen menor de Dextrosa al 5%. Las concentraciones de Proleukin® por debajo de 0.03 mg/ml y por encima de 0.07 mg/ml han mostrado amplia variabilidad en la disponibilidad de droga administrada. La

dilución y administración de Proleukin® por fuera de estos rangos de concentración debería evitarse.

4. Las botellas de vidrio y las bolsas de plástico (polivinil cloride) fueron utilizadas en los trabajos clínicos con resultados comparables. Se recomienda que el uso de bolsas de plástico sean utilizadas como contenedoras de la dilución debido a que la experiencia en los estudios experimentales sugiere que el uso de contenedores plásticos resultaron más consistentes en la administración de la droga. **No deben utilizarse filtros en la vía cuando se administra Proleukin®.**
5. Antes de la reconstitución y dilución, almacenar en heladera entre 2 y 8° C. No congelar. Administrar Proleukin® dentro de las 48 horas de su reconstitución. La solución debe ser llevada a temperatura ambiente previo a ser infundida al paciente.
6. Debe evitarse la reconstitución o la dilución con agua bacteriostática o cloruro de sodio al 0.9%, debido a que pueden aumentar la agregación. Proleukin® no debe ser coadministrado con otras drogas en el mismo contenedor.
7. Los productos para ser utilizados por vía parenteral deben ser visualmente inspeccionados particularmente para detectar precipitados o decoloración previo a la administración, según lo permita la solución y el contenedor.

SOBREDOSIS:

Los efectos adversos asociados al empleo de Proleukin® serían dependientes de la dosis. Excederse de las dosis recomendadas ha sido asociado con la aparición más rápida de toxicidades limitantes. Los síntomas que persisten luego de haber suspendido el Proleukin® deben ser monitoreados y tratados con medidas de sostén. Las toxicidades que ponen en riesgo la vida pueden ser disminuidas si se administra dexametasona por vía intravenosa, lo que también puede resultar en la pérdida de los efectos terapéuticos de Proleukin®.

Importante: previamente al uso de cualquiera de los productos mencionados, los médicos se deben referir a los prospectos de cada uno de ellos.

ANTE LA ENVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Proleukin® (aldesleukin) se presenta en cajas individuales con frasco para uso individual.

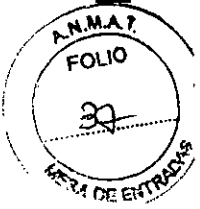
Se debe descartar la porción que no se utilice.

CONSERVACIÓN:

Almacenar Proleukin® liofilizado en heladera entre 2 y 8° C, protegido de la luz. Mantener en su caja hasta su utilización.

Una vez que Proleukin® es reconstituido o diluido es estable por hasta 48 horas en la heladera o a temperatura ambiente entre 2 y 25° C. De cualquier modo, debido a que Proleukin® no contienen preservativos, las soluciones reconstituidas o diluidas deben mantenerse en heladera.

3546



No utilizar luego de la fecha de vencimiento impresa en el frasco.

Importante: este producto no contienen preservantes.

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel.(011) 4509-7100.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Elaborado por: BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS INC.

Especialidad Medicinal autorizada por la Secretaria de Salud.
Certificado N° 42.333

Comercializado y distribuido por:

MONTE VERDE S.A.

Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Pcia. de San Juan

Directora Técnica: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Bajo Licencia de:


Novartis Pharma AG., Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza.

Fecha de Última Revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


María Isabel Pérez
MONTE VERDE S.A.
Apoderada

MONTE VERDE S.A.


APODERADO
LUIS A. GHIO
DNI: 14.763.947