

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Proleukin 18 x 10⁶ UI

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo ricostituzione con 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili, secondo le istruzioni (vedere paragrafo 6.6), ogni 1 ml di soluzione contiene 18 x 10⁶ UI (1,1 mg) di aldesleuchina.

Ogni flaconcino di Proleukin polvere per soluzione iniettabile o per infusione contiene 22 x 10⁶ UI di aldesleuchina.

Aldesleuchina è prodotta mediante tecnologia da DNA ricombinante usando un ceppo di *Escherichia coli* che contiene una modifica del gene Interleuchina-2 (IL-2) umano ottenuta con tecnica di ingegneria genetica.

Proleukin contiene meno di 23 mg di sodio per 1 ml e può essere considerato “senza sodio”.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

La polvere è sterile, bianca e liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma renale metastatico.

I fattori di rischio associati alle diminuite percentuali di risposta ed alla sopravvivenza mediana, sono:

- performance status secondo ECOG* uguale o maggiore a 1
- interessamento di più di un organo con siti di malattia metastatica
- un periodo inferiore a 24 mesi fra la diagnosi iniziale di tumore primitivo e la data in cui il paziente viene valutato per il trattamento con Proleukin.

*) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status: 0 = attività normale, 1 = presenza di sintomi ma il paziente è in grado di camminare; 2 = allettato per meno del 50% del tempo, 3 = allettato per più del 50% del tempo, limitata cura di sé; 4 = completamente disabile, totale mancanza di cura di sé.

Le percentuali di risposta e la sopravvivenza mediana diminuiscono con l'incrementare del numero dei fattori di rischio presenti. Pazienti positivi per tutti e tre i fattori di rischio non devono essere trattati con Proleukin.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Proleukin deve essere somministrato per via endovenosa mediante infusione continua o iniezione sottocutanea. Il seguente schema posologico è raccomandato per trattare pazienti adulti affetti da carcinoma renale metastatico.

Infusione endovenosa continua

18 x 10⁶ UI/m² sono somministrate in infusione continua per 24 ore per 5 giorni, seguiti da 2-6 giorni senza

terapia con Proleukin e altri 5 giorni di Proleukin e.v. in infusione continua e da 3 settimane senza terapia con Proleukin. Questo costituisce un ciclo di induzione. Dopo il periodo di 3 settimane senza terapia con Proleukin del primo ciclo, si deve effettuare un secondo ciclo di induzione.

Mantenimento: Possono essere effettuati fino a 4 cicli di mantenimento (18×10^6 UI/m² in infusione continua per 5 giorni) ad intervalli di 4 settimane a pazienti che rispondono o che hanno una stabilizzazione della malattia.

Iniezione sottocutanea

18×10^6 UI sono somministrate per iniezione sottocutanea (s.c.) ogni giorno per 5 giorni, seguiti da 2 giorni senza terapia con Proleukin. Per le 3 settimane successive, 18×10^6 UI s.c. sono somministrate nei giorni 1 e 2 di ciascuna settimana seguite da 9×10^6 UI nei giorni 3 - 5. Non viene somministrato alcun trattamento nei giorni 6 e 7. Dopo una settimana senza terapia con Proleukin, si deve ripetere questo ciclo di 4 settimane.

Mantenimento: i pazienti che rispondono o che presentano una stabilizzazione della malattia possono essere sottoposti allo stesso ciclo sopraindicato.

Se il paziente non tollera il regime posologico raccomandato, la dose deve essere ridotta oppure la somministrazione deve essere interrotta fino a quando la tossicità si è attenuata. Non si sa in quale misura la riduzione della dose influenzi le percentuali di risposta e la sopravvivenza mediana.

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità di Proleukin in pazienti con pre-esistente compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi specifici per confrontare la farmacocinetica, l'efficacia o la sicurezza di Proleukin nei pazienti anziani rispetto a quelli più giovani. Negli studi clinici con Proleukin c'è stato un numero molto basso di pazienti con età superiore o pari a 65 anni. I medici devono usare cautela nel prescrivere Proleukin a pazienti anziani dal momento che la funzionalità renale ed epatica può peggiorare con l'età. Quindi i pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti collaterali di Proleukin (vedere paragrafo 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non sono state accertate la sicurezza e l'efficacia di Proleukin nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

La terapia con Proleukin è controindicata nei seguenti pazienti:

1. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
2. Pazienti con performance status secondo l'ECOG maggiore o uguale a 2*).
3. Pazienti con presenza simultanea di un performance status secondo l'ECOG uguale o maggiore di 1*) e più di un organo con siti di malattia metastatica ed un periodo inferiore a 24 mesi fra la diagnosi iniziale di tumore primitivo e la data in cui il paziente viene valutato per il trattamento con Proleukin.
4. Pazienti con anamnesi significativa o evidenza di cardiopatia grave in corso. In casi dubbi si deve effettuare una prova da sforzo.
5. Pazienti con evidenze di infezione in atto che richiedano una terapia antibiotica.
6. Pazienti con PaO₂ < 60 mm Hg a riposo.
7. Pazienti con gravi disfunzioni preesistenti dei principali organi.
8. Pazienti con metastasi al Sistema Nervoso Centrale (SNC) o disturbi convulsivi, ad eccezione dei pazienti con metastasi cerebrali trattate con successo (tomografia assiale computerizzata (TAC) negativa; neurologicamente stabili).

Inoltre si raccomanda di escludere i seguenti pazienti:

1. Pazienti con globuli bianchi (GB) < 4.000/mm³, piastrine < 100.000/mm³, ematocrito < 30%.
2. Pazienti con bilirubina e creatinina sieriche al di fuori dei valori di riferimento.
3. Pazienti con allotrapianti d'organo.
4. Pazienti che richiedano probabilmente trattamento con corticosteroidi.

5. Pazienti con preesistente malattia autoimmune.

*) ECOG: Vedere paragrafo 4.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Selezione dei pazienti

Vedere anche il paragrafo 4.3.

Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con carcinoma renale metastatico possono essere divisi in quattro distinti gruppi di rischio, che permettono di prevedere la sopravvivenza e, in una certa misura, la risposta dopo terapia con Proleukin. I quattro gruppi di rischio sono definiti in base al numero di fattori di rischio, come elencati nei paragrafi 4.1 e 4.3 presenti all'inizio del trattamento: il gruppo con rischio bassissimo non ha alcun fattore di rischio, il gruppo a basso rischio ha un fattore di rischio, il gruppo a medio rischio ha una qualunque combinazione di due fattori di rischio ed il gruppo ad alto rischio ha la presenza simultanea di tutti e tre i fattori di rischio. Le percentuali di risposta e la sopravvivenza mediana diminuiscono con l'incrementare del numero dei fattori di rischio presenti. I pazienti che sono positivi per tutti e tre i fattori di rischio non devono essere trattati con Proleukin.

I fattori di rischio associati alle diminuite percentuali di risposta ed alla sopravvivenza mediana sono:

- performance status secondo ECOG* uguale o maggiore a 1
- interessamento di più di un organo con siti di malattia metastatica
- un periodo inferiore a 24 mesi fra la diagnosi iniziale di tumore primitivo e la data in cui il paziente viene valutato per il trattamento con Proleukin.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

La somministrazione di Proleukin è stata associata alla sindrome da aumentata permeabilità capillare (capillary leak syndrome, CLS), caratterizzata da una perdita di tono vascolare e fuoriuscita di proteine plasmatiche e fluidi nello spazio extravascolare. La sindrome da aumentata permeabilità capillare determina ipotensione, tachicardia e riduce la perfusione d'organo. Sono stati segnalati decessi a causa di gravi forme di sindrome da aumentata permeabilità capillare. La frequenza e la gravità di tale sindrome sono inferiori dopo somministrazione sottocutanea, rispetto alla somministrazione per infusione endovenosa.

La sindrome da aumentata permeabilità capillare di solito comincia poche ore dopo l'inizio del trattamento con Proleukin e i sintomi clinici (per esempio ipotensione, tachicardia, dispnea, edema polmonare) sono stati osservati da 2 a 12 ore dopo. Si richiede un attento monitoraggio delle funzioni circolatorie e respiratorie in particolare per pazienti trattati con Proleukin endovena (vedere il paragrafo relativo ai test clinici e di laboratorio).

In alcuni pazienti l'ipotensione si risolve senza terapia. In altri, è necessario un trattamento con l'impiego cauto di fluidi endovena. Nei casi più refrattari, sono richieste catecolamine a basse dosi per mantenere la pressione sanguigna e la perfusione d'organo. L'uso prolungato o dosi più alte di catecolamine possono essere associate con disturbi del ritmo cardiaco.

Se vengono somministrati liquidi per via endovenosa, è necessario fare attenzione a ponderare i potenziali vantaggi dell'espansione del volume intravascolare rispetto al rischio di edema polmonare, ascite, effusione pleurica o pericardica secondari alla perdita capillare. Se tali misure non hanno successo, la terapia con Proleukin deve essere interrotta.

Malattie autoimmuni

Proleukin può esacerbare malattie autoimmuni preesistenti, con possibili complicanze con pericolo di vita. A seguito del trattamento con Proleukin sono stati riportati casi di ri-attivazione di malattia di Crohn quiescente.

Poiché non tutti i pazienti che sviluppano fenomeni autoimmuni, a seguito di un trattamento con interleuchina-2, hanno una preesistente anamnesi di malattia autoimmune, si raccomanda attenzione e stretto controllo per anomalie tiroidee o altri potenziali fenomeni autoimmuni.

Effetti sul sistema nervoso centrale

La somministrazione di Proleukin deve essere sospesa in pazienti che sviluppino letargia o sonnolenza grave; la somministrazione continuata può provocare coma.

Proleukin può esacerbare i sintomi della malattia in pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) non clinicamente evidenti o non trattate. Tutti i pazienti devono avere una valutazione e un trattamento adeguati per le metastasi al SNC prima di ricevere la terapia con Proleukin.

I pazienti possono avere alterazioni dello stato mentale, comprendenti irritabilità, confusione o depressione durante il trattamento con Proleukin. Sebbene siano generalmente reversibili quando si sospende la somministrazione del farmaco, queste alterazioni dello status mentale possono persistere per parecchi giorni. Proleukin può alterare la risposta del paziente a farmaci psicotropi (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale o epatica

La somministrazione di Proleukin determina un aumento reversibile delle transaminasi epatiche, della bilirubina sierica, dell'azotemia e della creatinina sierica. Il metabolismo renale od epatico o l'escrezione di farmaci somministrati contemporaneamente possono essere alterati dalla somministrazione di Proleukin. Altri farmaci con potenziale nefrotossicità o epatotossicità nota devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.5). I pazienti con pre-esistente compromissione renale o epatica devono essere attentamente monitorati.

Precauzioni d'impiego

Proleukin deve essere usato solo sotto il controllo di un medico qualificato, esperto nell'uso di chemioterapici antitumorali. In caso di somministrazione per infusione endovenosa continua, si raccomanda di ricoverare i pazienti in un centro specializzato dotato delle attrezzature di un'unità di terapia intensiva per il monitoraggio dei principali parametri clinici e di laboratorio del paziente. Il trattamento sottocutaneo può essere eseguito in ambito extraospedaliero da personale sanitario qualificato.

Qualora dovessero verificarsi seri effetti indesiderati, la dose deve essere modificata secondo quanto indicato nel paragrafo 4.2. E' importante osservare che gli effetti indesiderati, anche se talvolta seri o in rari casi persino con pericolo di vita del paziente, sono trattabili e, di solito anche se non sempre, si risolvono entro 1 o 2 giorni dalla cessazione della terapia con Proleukin. La decisione di riprendere la terapia deve basarsi sulla gravità e sullo spettro della tossicità clinica.

Versamenti da superfici sierose

Proleukin può esacerbare versamenti da superfici sierose. Bisogna prendere in considerazione il trattamento di questi versamenti prima di iniziare la terapia con Proleukin, specialmente se sono situati in sedi anatomiche in cui un peggioramento può determinare alterazione della funzione dei principali organi (per esempio: versamenti pericardici).

Infezioni

Le infezioni batteriche preesistenti devono essere trattate prima di iniziare la terapia con Proleukin. Le tossicità associate alla somministrazione di Proleukin possono essere esacerbate dalla contemporanea infezione batterica.

La somministrazione di Proleukin può essere associata ad una maggiore incidenza e/o gravità dell'infezione batterica, che comprende setticemia, endocardite batterica, tromboflebite settica, peritonite, e polmonite. Ciò si è verificato principalmente dopo somministrazione endovenosa. Tranne numerosi casi dovuti ad *Escherichia coli*, i microrganismi responsabili erano lo *Stafilococcus aureus* o lo *Stafilococcus epidermidis*. Durante l'infusione endovenosa continua di Proleukin è stata riferita un'aumentata incidenza e/o gravità di infezione locale nella sede di introduzione del catetere. I pazienti con catetere venoso centrale devono essere sottoposti a profilassi con antibiotici.

Nei pazienti che vengono sottoposti a trattamento sottocutaneo, reazioni in sede di somministrazione sono comuni, a volte con necrosi. E' possibile limitare tali effetti cambiando la sede di iniezione sulla superficie corporea.

Disturbi del metabolismo del glucosio

Esiste la possibilità di disturbi del metabolismo del glucosio durante il trattamento con Proleukin. Il livello di glucosio nel sangue deve essere monitorato e deve essere posta particolare attenzione ai pazienti con diabete preesistente.

Somministrazione del medicinale

La somministrazione di Proleukin provoca febbre ed effetti indesiderati gastrointestinali nella maggior parte dei pazienti trattati con la dose raccomandata. Una terapia concomitante con paracetamolo può essere istituita al momento della somministrazione di Proleukin per ridurre la febbre. La meperidina può essere aggiunta per controllare i brividi associati alla febbre. Gli antiemetici e gli antidiarroici possono essere usati quando necessario per trattare altri effetti indesiderati gastrointestinali. Alcuni pazienti con eruzione pruriginosa traggono vantaggio dalla contemporanea somministrazione di antistaminici.

Esami di laboratorio e test clinici: Oltre ai test normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con carcinoma renale metastatico, i seguenti esami di laboratorio sono raccomandati in tutti i pazienti trattati con Proleukin, prima di iniziare il trattamento e, in seguito, periodicamente:

- *Test ematologici standard* - globuli bianchi (con formula leucocitaria e conta piastrinica). La somministrazione di Proleukin può provocare anemia e trombocitopenia.
- *Esami ematochimici* - compresi il bilancio idroelettrolitico, il glucosio ematico e le prove di funzionalità renale ed epatica. I pazienti con preesistente compromissione renale o epatica devono essere strettamente monitorati.
- *Radiografia del torace e ECG* – una valutazione pre-trattamento deve comprendere una radiografia del torace, un elettrocardiogramma (ECG più test da stress se indicato) e un'emogasanalisi. Anormalità o altre evidenze di ischemia cardiaca devono essere seguite da test successivi per escludere una patologia significativa delle arterie coronariche.

Per i pazienti trattati con Proleukin per via endovenosa deve essere monitorata la funzione circolatoria con la valutazione regolare della pressione e della frequenza cardiaca e con il monitoraggio della funzionalità di altri organi, incluso lo stato mentale e la produzione di urina. Le valutazioni devono essere effettuate più frequentemente per i pazienti che hanno avuto esperienza di una diminuzione di pressione sanguigna. L'ipovolemia deve essere valutata con il monitoraggio della pressione centrale.

La funzione polmonare deve essere attentamente monitorata nei pazienti che sviluppano rantoli o aumentata frequenza respiratoria o che lamentano dispnea. Il controllo della funzione polmonare durante la terapia include la pulsossimetria e la determinazione dell'emogasanalisi su sangue arterioso.

Proleukin è praticamente “senza sodio”, vedere paragrafo 2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In combinazione con un trattamento con cisplatino, vinblastina e dacarbazina è stata riportata la sindrome fatale da lisi tumorale. L'uso concomitante di questi farmaci quindi non è raccomandato.

Forme gravi di rhabdomiolisi e danno miocardico, inclusi infarto cardiaco, miocardite ed ipocinesie ventricolare sembrano aumentate in pazienti a cui Proleukin (endovena) e interferone-alfa vengono somministrati contemporaneamente.

A seguito dell'uso di Proleukin associato a interferone-alfa sono state osservate esacerbazione o presentazione iniziale di patologie autoimmuni o infiammatorie, incluse glomerulonefriti “a semiluna” da immunoglobulina A (IgA), miastenia grave oculo-bulbare, artriti infiammatorie, tiroiditi, pemfigoide bolloso e sindrome di Stevens-Johnson. Si raccomanda di non trattare con Proleukin i pazienti con malattia autoimmune preesistente (vedere paragrafo 4.3).

I glucocorticoidi, somministrati contemporaneamente a Proleukin, possono ridurre l'attività dello stesso e perciò devono essere evitati. Tuttavia i pazienti che sviluppino segni o sintomi che facciano temere pericolo di vita possono essere ugualmente trattati con desametasone fino a quando il grado di tossicità si attesti ad

un livello accettabile.

La somministrazione contemporanea di farmaci con effetti epatotossici, nefrotossici, mielotossici o cardiottossici può aumentare la tossicità di Proleukin in questi apparati.

Farmaci antiipertensivi, come i betabloccanti, possono potenziare l'ipotensione osservata con Proleukin e perciò si deve monitorare la pressione sanguigna.

Proleukin può alterare il metabolismo renale o epatico o l'escrezione di farmaci somministrati in concomitanza, dal momento che la somministrazione di Proleukin determina un aumento reversibile delle transaminasi epatiche, della bilirubina sierica, dell'azotemia e della creatinina sierica. Altri farmaci con potenziale nefrotossicità o epatotossicità nota devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.4.).

Proleukin può influenzare la funzione del sistema nervoso centrale. Pertanto possono verificarsi interazioni dopo somministrazione concomitante con farmaci ad azione centrale. Proleukin può alterare la risposta del paziente a farmaci psicotropi e per questo i pazienti devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4.).

L'uso di mezzi di contrasto dopo la somministrazione di Proleukin può determinare una ricomparsa della tossicità osservata durante la somministrazione di Proleukin. La maggior parte degli eventi sono stati riportati entro due settimane dall'ultima dose di Proleukin, ma altri anche dopo mesi. Per questo motivo si raccomanda di non utilizzare mezzi di contrasto nelle 2 settimane successive al trattamento con Proleukin.

Reazioni di ipersensibilità sono state riscontrate in pazienti sottoposti a trattamento concomitante con alte dosi di Proleukin in sequenza con agenti antineoplastici, in particolare, dacarbazina, cisplatino, tamoxifene e interferone-alfa. Queste reazioni sono costituite da eritema, prurito e ipotensione e intervengono entro poche ore dalla somministrazione della chemioterapia. In alcuni pazienti questi eventi hanno richiesto l'intervento medico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili e contraccezione negli uomini e nelle donne

Uomini e donne sessualmente attivi devono usare efficaci metodi di contraccezione durante il trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso dell'aldesleuchina nelle donne in gravidanza.

Studi nell'animale sono insufficienti per valutare la sicurezza in relazione alla riproduzione, allo sviluppo dell'embrione o del feto, al decorso della gestazione ed allo sviluppo peri e post-natale.

Proleukin ha dimostrato nei ratti di avere effetti embriofetali e tossicità materna (vedere anche paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

Proleukin non deve essere impiegato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se questo farmaco sia escreto nel latte materno.

Poiché la possibilità di reazioni avverse gravi nei lattanti durante l'allattamento non è conosciuta, le madri non devono allattare durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Proleukin può influenzare le funzioni del sistema nervoso centrale. Durante il trattamento con Proleukin si possono manifestare allucinazioni, sonnolenza, sincope, convulsioni che possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli e di azionare macchinari.

I pazienti non devono guidare veicoli né azionare macchinari prima di essersi ripresi dalle reazioni avverse

al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

E' stato dimostrato che la frequenza e la gravità delle reazioni avverse con Proleukin dipendono dalla via di somministrazione, dose e schema terapeutico.

La maggior parte delle reazioni avverse sono auto-limitanti e possono regredire entro 1-2 giorni dalla sospensione della terapia. La frequenza di decessi correlati al trattamento nei 255 pazienti con RCC metastatico che avevano ricevuto Proleukin come singolo medicinale è stata del 4% (11/255). Meno dell'1% dei pazienti sottoposti a trattamento sottocutaneo è deceduto a causa di effetti indesiderati correlati al trattamento.

Le reazioni avverse (tabella 1) sono riportate per ordine di frequenza, partendo dalla più frequente, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riportate dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing con Proleukin:

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezione del tratto respiratorio, sepsi.
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, trombocitopenia.
Comune:	Leucopenia, coagulopatie inclusa coagulazione intravascolare disseminata, eosinofilia.
Non comune:	Neutropenia.
Raro:	Agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, febbre neutropenica.
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Reazioni di ipersensibilità.
Raro:	Anafilassi.
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo.
Comune:	Iperitiroidismo.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia.
Comune:	Acidosi, iperglicemia, ipocalcemia, ipercalcemia, iperpotassiemia, disidratazione, iponatremia, ipofosfatemia.
Non comune:	Ipoglicemia.
Raro:	Diabete mellito.
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Ansia, confusione, depressione, insonnia.
Comune:	Irritabilità, agitazione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Vertigini, cefalea, parestesia, sonnolenza.
Comune:	Neuropatia, sincope, disturbi del linguaggio, perdita del gusto, letargia..
Non comune:	Coma, convulsioni, paralisi, miastenia.

Infezioni ed infestazioni	
Non nota:	Emorragia intracranica/cerebrale, accidente cerebrovascolare, leucoencefalopatia (vedere informazioni aggiuntive di seguito alla tabella)
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntiviti.
Raro:	Disturbi del nervo ottico comprendenti neurite ottica.
Patologie cardiache	
Molto comune:	Tachicardia, aritmia, dolore al petto.
Comune:	Cianosi, modificazioni ECG transitorie, ischemia miocardica, palpitazioni, disturbi cardiovascolari comprendenti insufficienza cardiaca.
Non comune:	Miocardite, cardiomiopatia, arresto cardiaco, effusione pericardica
Raro:	Ipocinesia ventricolare.
Non nota:	Tamponamento cardiaco.
Patologie vascolari	
Molto comune:	Ipotensione.
Comune:	Flebite, ipertensione.
Non comune:	Trombosi, tromboflebite, emorragia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse.
Comune:	Edema polmonare, versamenti pleurici, ipossia, emottisi, epistassi, congestione nasale, rinite.
Raro:	Embolia polmonare, sindrome da difficoltà respiratoria nell'adulto.
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Nausea con o senza vomito, diarrea, stomatite.
Comune:	Disfagia, dispepsia, stipsi, sanguinamento gastrointestinale tra cui emorragia rettale, ematemesi, ascite, cheilite, gastrite.
Non comune:	Pancreatite, ostruzione intestinale, perforazione gastrointestinale comprendente necrosi/gangrena.
Raro:	Attivazione del morbo di Crohn quiescente,.
Patologie epatobiliari	
Comune:	Aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della deidrogenasi lattica, iperbilirubinemia, epatomegalia o epatosplenomegalia.
Raro:	Colecistite, insufficienza epatica con esito fatale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eritema e rash cutaneo, dermatite esfoliativa, prurito, sudorazione.
Comune:	Alopecia, orticaria.
Non comune:	Vitiligine, edema di Quincke.
Raro:	Eritema vescicolo-bollosa, sindrome di Stevens-Johnson.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Mialgia, artralgia.
Non comune:	Miopatia, miosite
Non nota:	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Molto comune:	Oliguria, aumento del livello sierico di urea e creatinina.
Comune:	Ematuria, insufficienza renale, anuria .
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Reazione nel sito di somministrazione*, dolore nel sito di somministrazione*, infiammazione nel sito di somministrazione*, febbre con o senza brividi, malessere, astenia e fatica, dolore, edema, incremento ponderale, calo ponderale.
Comune:	Mucosite, nodulo nel sito di somministrazione, ipotermia, malattia simil-influenzale.
Raro:	Necrosi nel sito di somministrazione.

Note:

* La frequenza con cui si verificano reazioni nel sito di iniezione, dolore e infiammazione è minore in caso di somministrazione per infusione endovenosa continua.

Leucoencefalopatia

In letteratura sono stati riportati rari casi di leucoencefalopatia associati con l'uso di Proleukin, soprattutto in pazienti trattati per infezione da HIV. In alcuni casi ci sono stati altri fattori di rischio a predisporre la popolazione trattata a tali eventi come le infezioni opportunistiche, la cosomministrazione di interferone e cicli multipli di chemioterapia.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Aritmie cardiache (sopraventricolari e ventricolari), angina pectoris, infarto miocardico, insufficienza respiratoria richiedente intubazione, emorragia o infarto gastrointestinale, insufficienza renale, edema e alterazioni dello stato mentale possono essere associate alla sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4). La frequenza e la gravità della sindrome da aumentata permeabilità capillare sono minori dopo la somministrazione sottocutanea rispetto all'infusione endovenosa continua.

Gravi manifestazioni di eosinofilia

Durante il trattamento la maggior parte dei pazienti ha mostrato linfocitopenia e eosinofilia, con una linfocitosi rebound da 24 a 48 ore dopo il trattamento. Questo può essere associato al meccanismo dell'attività antitumorale di Proleukin. Sono state riportate gravi manifestazioni di eosinofilia con infiltrazione eosinofila dei tessuti cardiaci e polmonari.

Vasculite cerebrale

E' stata riportata vasculite cerebrale, sia isolata che in combinazione con altre manifestazioni. E' stata segnalata vasculite cutanea e da ipersensibilità leucocitoclastica. Alcuni di questi casi rispondono ai corticosteroidi.

Reazioni avverse durante il trattamento concomitante con interferone-alfa

I seguenti effetti indesiderati sono stati raramente riportati in associazione a trattamenti concomitanti con l'interferone-alfa: glomerulonefriti "a semiluna" da IgA, miastenia grave oculo-bulbare, artriti infiammatorie, tiroiditi, pemfigoide bolloso, rabdomiolisi e sindrome di Stevens-Johnson. Forme gravi di rabdomiolisi e danno miocardico, inclusi infarto cardiaco, miocardite ed ipocinesia ventricolare sembrano aumentate in pazienti a cui vengono somministrati contemporaneamente Proleukin (per via endovenosa) e interferone-alfa (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni batteriche

Sono state riscontrate infezioni batteriche o esacerbazioni delle stesse, incluse setticemia, endocardite batterica, tromboflebite settica, peritonite, polmonite e infezione locale nella sede di introduzione del catetere, particolarmente dopo somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti indesiderati dovuti all'uso di Proleukin sono dose-dipendenti. Quindi si può prevedere che i pazienti abbiano questi fenomeni esacerbati in caso di superamento della dose raccomandata.

Gli effetti indesiderati generalmente si risolvono alla sospensione del farmaco. Eventuali sintomi persistenti devono essere trattati con terapia di supporto. La tossicità che provoca pericolo di vita può essere migliorata con la somministrazione di desametasone per via endovenosa, che può causare una riduzione degli effetti terapeutici di Proleukin.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, citochine ed immunomodulatori, interleuchine, aldesleuchina.

ATC: L03A C01

Proleukin agisce da regolatore della risposta immunitaria. Le attività biologiche dell'aldesleuchina e dell'IL-2 umana endogena, una linfocina presente naturalmente, sono paragonabili. La somministrazione *in-vivo* di Proleukin in animali e negli uomini produce molteplici effetti immunologici in modo dose-dipendente. È stato dimostrato che la somministrazione di aldesleuchina in modelli di tumore nel topo riduce sia la crescita sia la diffusione del tumore. Il meccanismo esatto mediante il quale l'immunostimolazione mediata dall'aldesleuchina determina l'attività antitumorale non è ancora noto.

Pazienti anziani

Negli studi clinici con Proleukin c'è stato un numero molto basso di pazienti con età pari o superiore a 65 anni. La frequenza delle risposte è stata simile in pazienti con 65 o più anni rispetto a quelli con meno di 65 anni di età. Il numero mediano di cicli e il numero mediano di dosi per ciclo sono risultati simili tra i pazienti più anziani e più giovani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri di farmacocinetica di IL-2, a seguito della somministrazione endovenosa o sottocutanea di aldesleuchina in pazienti con carcinoma renale metastatico e melanoma maligno metastatico, sono i seguenti:

Assorbimento e distribuzione

Il profilo farmacocinetico di aldesleuchina è caratterizzato da elevate concentrazioni plasmatiche dopo breve infusione endovenosa seguita da una rapida distribuzione nello spazio extravascolare. Dopo somministrazione sottocutanea, i livelli di picco plasmatico sono raggiunti da 2 a 6 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità assoluta di aldesleuchina sottocutanea oscilla tra 31-47%.

A seguito di una somministrazione di aldesleuchina in infusione endovenosa continua fissa e infusione endovenosa continua decrescente, la t_{max} media di IL2 era rispettivamente di 11 ore e di 4,4 ore. Rispetto ai livelli sierici raggiunti dopo somministrazione sottocutanea, i livelli sierici osservati dopo somministrazione di aldesleuchina in infusione endovenosa continua fissa e infusione continua decrescente sono 3,20 e 1,95 volte più alti.

I livelli sierici di aldesleuchina dopo somministrazione endovenosa sono proporzionali alla dose di Proleukin.

Biotrasformazione e eliminazione

Le curve dell'emivita sierica dell'aldesleuchina nell'uomo dopo somministrazione in infusione endovenosa breve (bolo) possono essere descritte come biesponenziali. L'emivita in fase α è di 13 minuti e l'emivita in fase β è di 85 minuti. La fase alfa è responsabile della clearance dell'87% di un'iniezione in bolo. Il tasso di

clearance media di Proleukin aldesleuchina nei pazienti con cancro è da 155 a 420 mL/min. I parametri farmacocinetici basati su un recente studio, dove Proleukin è stato somministrato endovena a pazienti con carcinoma renale metastatico e melanoma metastatico (n=4 MRCC, 16 melanomi metastatici) è stato confrontabile con i risultati di studi precedenti, con una clearance media da 243,2 a 346,3 mL/min e un'emivita terminale ($t_{1/2}$) da 100,4 a 123,9 min.

La cinetica per via sottocutanea può essere descritta con un modello a un compartimento. L'emivita di assorbimento di IL-2 è di 45 minuti, mentre l'emivita di eliminazione è di 3-5 ore. La più lunga emivita stimata, in confronto ai valori per via endovenosa, è verosimilmente dovuta al continuo assorbimento di IL-2 dal sito di iniezione sottocutanea, durante la fase di eliminazione plasmatica.

Il rene è la principale via di clearance della IL-2 ricombinante (rIL-2) negli animali e la maggior parte della dose iniettata viene metabolizzata nel rene, senza che appaia nell'urina aldesleuchina biologicamente attiva. Un percorso secondario di eliminazione è rappresentato dalla captazione recettore-IL-2 mediata. Questo processo attivo è indotto dal dosaggio cronico. Dopo un periodo senza somministrazione di aldesleuchina tra un ciclo posologico e l'altro (9-16 giorni), la clearance di IL-2 si ripristina al valore originario.

Immunogenicità

Cinquantasette dei 77 (74%) pazienti con carcinoma renale metastatico (MRCC) trattati con un regime di Proleukin ogni 8 ore e 33 di 50 (66%) pazienti con melanoma metastatico trattati con una varietà di regimi e.v. hanno sviluppato un basso titolo di anticorpi anti-aldesleuchina non neutralizzanti. Anticorpi neutralizzanti non sono stati rinvenuti in questo gruppo di pazienti ma sono stati trovati in 1/106 (<1%) pazienti trattati con Proleukin e.v. usando una vasta gamma di schedule e dosi. Il significato clinico degli anticorpi anti-aldesleuchina è sconosciuto.

Uno studio recente ha preso in esame l'influenza di anticorpi anti-IL2 dopo un ciclo di terapia sulla farmacocinetica di Proleukin somministrato in infusione e.v. di 15 minuti in pazienti con MRCC o melanoma metastatico. In questo studio, l'84,2 dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-IL2. La formazione di anticorpi anti-IL2 dopo un ciclo di terapia non ha comportato una diminuzione dell'esposizione di aldesleuchina in MRCC o MM. In generale, la concentrazione allo stato stazionario (C_{ss}) e l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) erano confrontabili tra il ciclo 1 e il ciclo 2 in pazienti con presenza di anticorpi anti-aldesleuchina.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi specifici per i pazienti con una preesistente insufficienza renale.

La farmacocinetica di aldesleuchina dopo una somministrazione in bolo endovenoso di IL2 è stata valutata in una ridotta popolazione di 15 pazienti con cancro che stavano sviluppando tossicità renale. La clearance della creatinina (CL_{cr}) è diminuita dopo dosi ripetute di IL-2. La diminuzione della CL_{cr} non era associata con un decremento della clearance della IL-2.

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi clinici specifici per confrontare la farmacocinetica, l'efficacia o la sicurezza di Proleukin in pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani; dal momento che la funzione renale ed epatica può peggiorare con l'età, si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati nell'animale sulla tossicità dose ripetuta e tollerabilità locale non aggiungono nessuna informazione a quanto è già stato riportato in altri paragrafi della Scheda Tecnica. L'aldesleuchina non è stata valutata per gli effetti sulla fertilità, sulle prime fasi dello sviluppo embrionale e sullo sviluppo prenatale e post natale. Studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti hanno dimostrato embriofetali in presenza di tossicità materna. Non è stata osservata teratogenicità nei ratti. L'aldesleuchina non è stata valutata per mutagenicità o carcinogenicità. Il potenziale per mutagenicità o carcinogenicità è considerato basso, date le similitudini nella struttura e funzione tra l'aldesleuchina e l'IL-2 endogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Sodio laurilsolfato
Sodio diidrogenofosfato diidrato (regolatore del pH)
Disodio idrogenofosfato diidrato (regolatore del pH)

6.2 Incompatibilità

Procedure di ricostituzione e diluizione diverse da quelle raccomandate possono determinare l'erogazione incompleta della bioattività e/o la formazione di proteina biologicamente inattiva.

L'uso di acqua batteriostatica per iniezioni o di soluzione di cloruro di sodio iniettabile allo 0,9% deve essere evitato a causa dell'aumentata aggregazione.

Proleukin non deve essere mescolato con altri farmaci ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Si raccomanda di non usare i dispositivi o i kit di somministrazione contenenti filtri in linea per l'erogazione di Proleukin. Le biodeterminazioni hanno dimostrato una significativa perdita di aldesleuchina quando si usano dei filtri.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione: 24 ore.

Proleukin diluito deve essere usato entro 48 ore dalla ricostituzione, incluso il tempo necessario per l'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero). Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Quando ricostituito o ricostituito e diluito secondo le istruzioni, ha dimostrato di avere stabilità chimico-fisica fino a 48 ore se tenuto in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2°C a 30°C).

Dal punto di vista microbiologico il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi e le condizioni di stoccaggio prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa fra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Proleukin è disponibile in flaconcini monouso di vetro trasparente Tipo I da 5 ml, con tappo di gomma sintetica. Il prodotto è disponibile in confezioni da 1 o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione di Proleukin polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

Ogni flaconcino di Proleukin (che contiene 22 milioni UI di aldesleuchina) deve essere ricostituito con 1,2 ml di acqua per iniezioni. Dopo ricostituzione la soluzione ottenuta contiene 18 milioni UI di aldesleuchina per millilitro. La soluzione ricostituita ha un pH di 7,5 (intervallo: 7,2 – 7,8).

Usando siringa e ago per iniezione sterili, iniettare 1,2 ml di acqua per iniezioni nel flaconcino di Proleukin. Dirigere il diluente contro il lato del flaconcino per evitare un'eccessiva formazione di schiuma. Far ruotare delicatamente il contenuto fino a quando si discioglie completamente. Non agitare. La dose appropriata può essere successivamente prelevata con una siringa sterile per iniezione e iniettata per via sottocutanea oppure diluita per infusione endovenosa continua.

Come per tutte le specialità medicinali somministrate per via parenterale, la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per verificare la presenza di corpi estranei o di alterazioni del colore prima della somministrazione. La soluzione può essere leggermente gialla.

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente prima della somministrazione.

Istruzioni per la diluizione per infusione endovenosa continua.

La dose giornaliera totale di aldesleuchina ricostituita deve essere diluita secondo le necessità fino a 500 ml con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) per infusione, contenente 1 mg/ml (0,1%) di albumina umana, ed infusa nel corso delle 24 ore.

Ordine di miscelamento: l'albumina umana deve essere aggiunta e mescolata con la soluzione di glucosio prima dell'aggiunta di aldesleuchina ricostituita. L'albumina umana viene aggiunta per proteggere dalla perdita di bioattività.

Solo per uso singolo. Le soluzioni inutilizzate, il flaconcino e la siringa utilizzata per la soluzione ricostituita devono essere smaltiti conformemente alle disposizioni locali sul trattamento dei rifiuti biotecnologici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027131010

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Febbraio 1990
Ultimo rinnovo: Gennaio 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO