



Proleukin®

Pó liófilo injetável

18 x10⁶ U.I.

PROLEUKIN[®]
Interleucina-2 recombinante (IL-2r)
Aldesleucina 1,1 mg (18 x10⁶ U.I.)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTOPROLEUKIN[®]

interleucina-2 recombinante (aldesleucina)

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável

1 frasco-ampola com 18 x 10⁶ U.I. (em 1 mL da solução após reconstituição com água para injeção)**USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**Cada frasco-ampola de PROLEUKIN[®] contém:Interleucina-2 recombinante (aldesleucina) 18 x 10⁶ U.I. (corresponde a 1,1 mg em 1 mL da solução após reconstituição com 1,2 mL de água para injeção).

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**PROLEUKIN[®] é indicado no tratamento do carcinoma renal metastático (tumor maligno secundário nos rins) e do melanoma metastático (tumor benigno ou maligno secundário na pele).**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**Foi demonstrado que PROLEUKIN[®] (aldesleucina) possui uma atividade biológica semelhante à interleucina-2 humana natural. Os estudos demonstraram que o produto atua como regulador da resposta imunológica do nosso organismo. Entre as suas propriedades encontram-se:

- Aumento da proliferação dos linfócitos T-helper (célula do sistema imune);
- Aumento da formação de linfócitos e estimulação do crescimento de células humanas dependentes de interleucina-2;
- Indução da atividade de células assassinas (ativadas por linfocina - LAK e naturais - NK), que são capazes de eliminar do nosso corpo alguns microrganismos ou células cancerosas;
- Indução da produção de interferon-gama (substância que estimula as células assassinas).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?Você não deve usar PROLEUKIN[®] se apresentar uma das situações abaixo:

- alergia à aldesleucina (interleucina-2 recombinante) ou a qualquer componente da formulação;
- alteração no teste de estresse miocárdico com o tálcio (elemento químico);
- alteração da função pulmonar;
- pacientes que passaram por algum transplante;
- ocorrência, em tratamento anterior com PROLEUKIN[®], de algum dos seguintes eventos adversos: taquicardia ventricular sustentada (aumento dos batimentos do coração); distúrbios do ritmo cardíaco não-controlados ou que não responderam ao tratamento; dor torácica (no peito) recorrente com alterações no exame de eletrocardiograma sugestivas de angina (sensação de pressão no peito) ou infarto do miocárdio (necrose de uma região do coração); intubação por mais de 72 horas; tamponamento pericárdico (acúmulo de líquido no pericárdio levando a alteração de função do coração); insuficiência renal com diálise por mais de 72 horas; coma ou psicose tóxica (problemas mentais) durante mais de 48 horas; convulsões repetidas ou de difícil controle; perfuração ou isquemia intestinal (diminuição ou interrupção da circulação de sangue no intestino); hemorragia gastrointestinal (perda de sangue em estômago e intestino) que necessita de cirurgia.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças. A eficácia e segurança em crianças ainda não foram estabelecidas.

Categoria de risco na gravidez: C**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

São necessárias precauções extremas e controle cuidadoso nos pacientes portadores de enfermidade cardiovascular ou respiratória grave preexistentes, alterações do estado mental ou com comprometimento da função renal ou hepática. A administração de IL-2r provoca febre e efeitos colaterais gastrintestinais na maioria dos pacientes tratados nas doses recomendadas. Seu médico poderá utilizar medicação antipirética (contra a febre) e/ou antiulcerosa para tratar ou evitar parcialmente estes efeitos colaterais. A administração de IL-2r causa um aumento reversível das transaminases hepáticas, da bilirrubina, da ureia e da creatinina.

A administração de IL-2r pode alterar o metabolismo renal ou hepático ou a excreção de medicamentos administrados concomitantemente.

Hipotensão arterial (queda de pressão) pode ocorrer prontamente, ou entre 2 e 12 horas após administração, e pode ser mais acentuada com a administração intravenosa rápida do que sob infusão intravenosa contínua.

Você poderá sentir irritabilidade, confusão ou depressão enquanto recebe IL-2r. Estas alterações são normalmente reversíveis quando se interrompe o tratamento.

Se você tem história de doença cardíaca, pulmonar ou autoimune, avise seu médico.

Você poderá ter insuficiência da tireoide no tratamento com PROLEUKIN®.

Em determinados casos, alguns pacientes poderão necessitar de entubação oro-traqueal para tratar a insuficiência respiratória transitória.

Caso você sinta letargia (sono profundo) ou sonolência, avise imediatamente a seu médico pois poderá ser necessário suspender o tratamento para evitar o coma.

A administração de IL-2r pode aumentar ou piorar infecções por *Staphylococcus aureus*.

Caso você tenha alguma infecção bacteriana, seu médico tratará primeiro esta infecção antes de iniciar o tratamento com IL-2r.

Análises laboratoriais: seu médico solicitará exames médicos a você, periodicamente (antes, durante e depois do tratamento): hemograma completo, incluindo plaquetometria, eletrólitos, exames da função renal e hepática e radiografias do tórax, realização de ECG, provas da função pulmonar com gasometria arterial e avaliação objetiva para doença coronariana, antes do início do tratamento.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar a amamentação durante o uso deste medicamento.

IL-2r tem demonstrado ter efeitos letais em embriões de ratos quando administrado em doses de 27 a 36 vezes a dose humana (baseado no peso corporal). Toxicidade materna significativa foi observada em ratas grávidas que receberam PROLEUKIN® por via intravenosa em doses 27 a 36 vezes maiores do que a dose humana durante o período crítico de organogênese. Nenhuma evidência de teratogenia foi observada além daquela atribuída à toxicidade materna. Não há estudos adequados e bem controlados de IL-2r em mulheres grávidas. PROLEUKIN® deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial de benefício justificar o potencial de risco.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Você deve avisar seu médico se estiver tomando os seguintes medicamentos:

Psicofármacos (ex.: narcóticos, analgésicos, antieméticos, sedativos, ansiolíticos), nefrotóxicos (ex.: aminoglicosídeos, indometacina), mielotóxicos (ex.: quimioterapia citotóxica), cardiotoxícos (ex.: doxorubicina), hepatotóxicos (ex.: metotrexato, asparaginase), betabloqueadores (como, por exemplo, metoprolol, propranolol) e outros anti-hipertensivos (como, por exemplo, atenolol, captopril).

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

Não é recomendável o uso de glicocorticoides (como, por exemplo, hidrocortisona) em conjunto com PROLEUKIN®.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

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

O pó líófilo de PROLEUKIN[®] apresenta-se como um pó branco, contido em frasco-ampola incolor.

A solução resultante da reconstituição de PROLEUKIN[®] é um líquido transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

PROLEUKIN[®] pode ser administrado tanto por via intravenosa como por via subcutânea.

PROLEUKIN[®] é um medicamento de uso restrito a hospitais. O esquema posológico e o plano de tratamento deverão ser determinados pelo seu médico, de acordo com a sua necessidade.

PROLEUKIN[®] deve ser reconstituído com 1,2 mL de água para injeção. O responsável pelo preparo deve injetar a água para injeção no frasco-ampola. Homogeneizar levemente para evitar a formação de espuma. Não agitar. A solução resultante deve ser um líquido transparente e incolor.

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

PROLEUKIN[®] não contém conservantes. É essencial que a solução para a infusão seja preparada utilizando-se técnica asséptica (técnica que evita a contaminação).

A solução deve alcançar a temperatura ambiente antes de ser administrada.

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

Antes da administração deve-se verificar se há presença de partículas ou coloração estranha na solução reconstituída.

Posologia:

Carcinoma Renal Metastático

PROLEUKIN[®] é utilizado isoladamente ou associado com outros medicamentos (especialmente o interferon-alfa ou outros medicamentos quimioterápicos como, por exemplo, a 5-fluoruracila).

- Uso intravenoso:

PROLEUKIN[®]: dose de 6 milhões U.I./m²/dia, sob infusão intravenosa contínua, nos dias 1 a 4 de cada semana de tratamento.

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

Quatro semanas de tratamento completam um ciclo de terapêutica.

É necessário um intervalo de duas semanas de descanso entre os ciclos. Os ciclos de tratamento devem prosseguir até um máximo de 6 ciclos, exceto se houver progressão da doença ou presença de toxicidade.

- Uso subcutâneo:

PROLEUKIN[®]: dose de 20 milhões U.I./m², via subcutânea, três vezes por semana, nas semanas 1 e 4. Dose de 5 milhões U.I./m², via subcutânea, três vezes por semana, nas semanas 2 e 3.

Interferon-alfa: dose de 6 milhões U.I./m², via subcutânea, uma vez por semana, nas semanas 1 e 4; três vezes por semana, nas semanas 2 e 3. Dose de 9 milhões U.I./m², via subcutânea, três vezes por semana, nas semanas 5 a 8.

5-fluoruracila: Dose de 750 mg/m², por via endovenosa em "bolus" uma vez por semana, semanas 5 a 8.

Esses ciclos de tratamento devem ser repetidos a cada 2 meses, exceto se houver piora da doença.

Melanoma Metastático

PROLEUKIN[®] é usado em associação com outros medicamentos (especialmente a interferon-alfa ou outros medicamentos quimioterápicos como, por exemplo, a cisplatina).

- Fase inicial:

Cisplatina: dose de 100 mg/m², via intravenosa, no dia 0.

PROLEUKIN[®]: dose de 18 milhões U.I./m²/dia, sob infusão intravenosa contínua, nos dias 3 ao 6 e nos dias 17 a 21.

Interferon-alfa: dose de 9 milhões U.I./m², via subcutânea, 3 vezes por semana, durante o período de tratamento (28 dias).

Um ou dois ciclos adicionais foram administrados de acordo com a resposta clínica e tolerância do paciente.

- Fase de manutenção:

Início: 66º dia ou 94º dia (de acordo com o nº de ciclos na fase inicial, 2 ou 3 ciclos, respectivamente).

Cisplatina: dose de 100 mg/m², via intravenosa, no dia 1.

PROLEUKIN[®]: dose de 5 milhões U.I./m²/dia, via subcutânea, nos dias 15 ao 19 e nos dias 22 ao 26.

Interferon-alfa: dose de 9 milhões U.I./m², via subcutânea, 3 vezes por semana, durante o período de tratamento (28 dias).

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

Seu médico pode usar posologias diferentes de acordo com o seu quadro clínico e/ou evolução da doença.

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

Idosos: idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos colaterais de PROLEUKIN[®], motivo pelo qual se recomenda cautela no tratamento destes pacientes.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas encontradas com PROLEUKIN[®] tiveram sua frequência e gravidade dependentes da dose utilizada no tratamento. A maioria das reações adversas geralmente desaparecem após 2 a 3 dias da interrupção do tratamento.

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): calafrio, febre*, mal-estar, astenia (diminuição da força muscular), infecção*, dor abdominal (dor na barriga), dor, dilatação do abdômen, hipotensão* (pressão baixa), taquicardia (aumento dos batimentos do coração), vasodilatação (dilatação dos vasos sanguíneos), taquicardia supraventricular*, distúrbio cardiovascular* (como flutuações na pressão sanguínea, alterações do eletrocardiograma e insuficiência cardíaca), arritmia (alteração do ritmo dos batimentos do coração), diarreia*, vômito*, náusea, estomatite (inflamação do estômago), anorexia (diminuição ou perda do apetite), trombocitopenia* (diminuição do número de plaquetas no sangue), anemia (diminuição do número de eritrócitos e/ou hemoglobina no sangue), leucopenia (diminuição de leucócitos no sangue), bilirrubinemia* (aumento de bilirrubina no sangue), elevação da creatinina*, edema (inchaço) periférico, elevação do SGOT*, ganho de peso, edema (inchaço), acidose* (distúrbio do equilíbrio ácido-base do organismo), hipomagnesemia (diminuição de magnésio no sangue), hipocalcemia (diminuição de cálcio no sangue), aumento da fosfatase alcalina, confusão*, sonolência, ansiedade, vertigem (tontura), dispnéia* (dificuldade de respirar), distúrbio pulmonar*, aumento da tosse, rinite, erupção (lesão visível na pele), prurido (coceira), dermatite esfoliativa (irritação na pele com placas escamosas), oligúria* (diminuição da quantidade de urina).

*Reações adversas graves com risco de morte (risco grau 4).

Outras reações adversas, com risco de vida (grau 4):

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): septicemia (infecção generalizada), infarto do miocárdio (necrose do músculo cardíaco), taquicardia ventricular, parada cardíaca, distúrbios da coagulação (alterações na coagulação), estupor (inconsciência parcial com ausência de movimentos), coma, psicose (alteração mental grave), apneia (parada temporária da respiração), anúria (ausência de urina na bexiga), insuficiência renal aguda (problemas renais).

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

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

Outras sérias reações tóxicas incluem isquemia do miocárdio (diminuição ou interrupção da circulação do sangue no coração), miocardite (inflamação do coração), insuficiência respiratória necessitando de intubação, hemorragia gastrointestinal (hemorragia em estômago e intestino) requerendo cirurgia, coma, convulsões, septicemia e comprometimento renal requerendo diálise.

Outros efeitos adversos sérios:

Reação incomum (ocorre em menos de 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): insuficiência renal e hepática (problemas nos rins e fígado) resultando em morte; úlcera duodenal (parte inicial do intestino delgado); perfuração intestinal fatal; necrose intestinal; parada cardíaca; miocardite; taquicardia supraventricular; cegueira passageira ou permanente que ocorre após a neurite ótica (lesão inflamatória do nervo dos olhos); hipertermia (aumento da temperatura do corpo) maligna; edema pulmonar resultante em morte; parada respiratória; insuficiência respiratória fatal; AVC (acidente vascular cerebral); ataque isquêmico transitório (diminuição ou interrupção da circulação do sangue passageira); meningite (inflamação das meninges); edema cerebral (inchaço no cérebro); pericardite (inflamação do pericárdio – membrana que envolve o coração); nefrite (inflamação dos rins) intersticial alérgica; fístula traqueo-esofágica (pequena abertura entre a traqueia e o esôfago); embolia pulmonar (obstrução da circulação dos pulmões); depressão severa conduzindo ao suicídio.

Pode ocorrer piora dos sintomas de doença auto-imune pré-existente (doença de Crohn - inflamação do intestino) e doença tireoidiana (problemas na tireoide) e reações adversas após uso de contraste iodado. Em pacientes com melanoma maligno pode ocorrer vitiligo (lesões na pele sem coloração).

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Os efeitos adversos seguidos ao uso de IL-2r foram relacionados à dose. A administração de doses maiores que as recomendadas tem sido associada com o surgimento mais rápido de reações tóxicas. As reações adversas geralmente desaparecem após a interrupção do uso de PROLEUKIN®.

Algum sintoma persistente deve ser tratado com medidas de suporte. Toxicidade com risco de vida tem sido atenuadas com administração intravenosa de dexametasona que pode resultar na perda do efeito terapêutico de PROLEUKIN®.

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

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

MS - 1.2214.0006

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



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

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

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

SAC: 0800-166575



BU 01 PA

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

Histórico de Alteração da Bula²⁰

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

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

²¹ Informar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

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



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

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