

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**PROLEUKIN®**

Adesleukine en poudre lyophilisée

Poudre lyophilisée, 22 millions UI/fiole, pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Modificateur de la réponse biologique

Interleukine-2

Iovance Biotherapeutics Manufacturing, LLC
1 Crescent Drive, Suite 303
Philadelphia, PA 19112, USA

Date d'approbation initiale :
Le 15 août 1994

Date de révision :
Le 09 juillet 2025

Importé et distribué par:
Bioscript Logistics Inc.
3278 South Service Rd W., Unit 5
Oakville, ON L6L 0B1

Numéro de contrôle de la présentation : 298296

^{Pr}PROLEUKIN® est une marque de commerce déposée du groupe d'entreprises Iovance Biotherapeutics.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Doses recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Aperçu des effets indésirables	17
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques	24
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
9.4 Interactions médicament-médicament.....	27

9.5	Interactions médicament-aliment.....	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie.....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT DES DÉCHETS	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	33
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	33
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Plan de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	34
14.2	Résultats de l'étude	35
14.4	Immunogénicité.....	36
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'utilisation de PROLEUKIN (aldesleukine) est indiquée pour :

- le traitement d'adultes (de 18 ans ou plus) atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique.
- le traitement d'adultes (de 18 ans ou plus) atteints d'un mélanome malin métastatique.

Il est obligatoire de bien choisir les patients avant d'administrer PROLEUKIN. Voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS et la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS en ce qui concerne la sélection des patients, y compris les examens recommandés de la fonction cardiaque et respiratoire et les analyses de laboratoire.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Aucune étude formelle n'a été réalisée afin de comparer l'efficacité ou l'innocuité de PROLEUKIN chez des patients âgés par rapport à des patients plus jeunes. Il est recommandé aux cliniciens de faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent PROLEUKIN à des patients âgés, en raison du risque de déclin des fonctions rénale et hépatique associé au vieillissement.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de PROLEUKIN (aldesleukine) est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité à l'interleukine-2 ou à tout autre composant entrant dans la composition de PROLEUKIN. Pour la liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

L'utilisation de PROLEUKIN est contre-indiquée chez les patients qui obtiennent des résultats anormaux à l'épreuve d'effort au thallium ou aux examens de la fonction respiratoire et chez ceux qui ont des allogreffes d'organe.

De plus, une réadministration de PROLEUKIN est contre-indiquée chez les patients qui ont manifesté les toxicités suivantes lors d'un cycle de traitement :

- Tachycardie ventriculaire prolongée (≥ 5 battements)
- Troubles du rythme cardiaque non maîtrisés ou ne répondant pas
- Douleurs thoraciques accompagnées de modifications de l'électrocardiogramme (ECG), concordant avec une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde.
- Tamponnade cardiaque

- Intubation exigée > 72 heures
- Dysfonctionnement rénal exigeant une dialyse > 72 heures
- Coma ou psychose toxique se prolongeant au-delà de 48 heures
- Crises à répétitions ou difficiles à calmer
- Ischémie ou perforation intestinale
- Hémorragie gastrointestinale nécessitant une intervention chirurgicale

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le régime de traitement recommandé pour PROLEUKIN (aldesleukine) est administré par perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 8 heures. Avant d'amorcer le traitement, revoir soigneusement les sections 1 INDICATIONS, 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, particulièrement en ce qui concerne la sélection des patients, les possibles effets indésirables graves, la surveillance des patients et la suspension des doses.

L'évaluation des études cliniques réalisées à ce jour révèle que les patients dont l'état de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IF ECOG 0) est plus favorable au début du traitement répondent mieux à PROLEUKIN, avec un taux de réponse plus élevé et une toxicité plus faible (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Par conséquent, la sélection des patients pour le traitement doit inclure une évaluation de l'état de performance. L'expérience chez les patients ayant un IF ECOG > 1 est limitée.

TABEAU 1 : RÉPONSE CLINIQUE À PROLEUKIN PAR INDICE FONCTIONNEL (IF) ECOG

PRÉTRAITEMENT	ADÉNOCARCINOME RÉNAL MÉTASTATIQUE		MÉLANOME MALIN MÉTASTATIQUE	
IF ECOG	PRC	PRP	PRC	PRP
0	14/166 (8 %)	16/166 (10 %)	14/191 (7 %)	22/191 (12 %)
> 1	3/89 (3 %)	4/89 (4 %)	3/79 (4 %)	4/79 (5 %)

PRC : patients répondeurs complets

PRP : patients répondeurs partiels

4.2 Doses recommandées et ajustement posologique

Le schéma posologique suivant a été utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique ou d'un mélanome malin métastatique. Chaque cycle de traitement consiste en deux cycles de traitement de 5 jours interrompus par une période de repos.

Une dose de 600 000 UI/kg (0,037 mg/kg) a été administrée en perfusion intraveineuse de 15 minutes (14 doses maximum) toutes les 8 heures, suivie d'un repos thérapeutique de 9 jours; après ce repos, ce schéma est répété pour 14 nouvelles doses, pour un maximum de 28 doses par cycle de traitement, tant que les doses sont tolérées. Durant les études cliniques, les doses ont souvent été suspendues pour des raisons de toxicité (voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2

Dose recommandée et ajustement posologique). Les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique et traités avec ce schéma ont reçu une moyenne de 20 doses sur les 28 doses prévues au cours du premier cycle de traitement. Les patients souffrant d'un mélanome malin métastatique ont reçu une moyenne de 18 doses durant le premier cycle de traitement.

Réadministration

On doit évaluer une réponse des patients environ 4 semaines après qu'ils ont complété un cycle de traitement, puis de nouveau immédiatement avant le début prévu du cycle de traitement suivant. Les patients ne pourront recevoir d'autres traitements que s'il y a eu une diminution de la taille de leur tumeur suite au cycle de traitement effectué et si une réadministration n'est pas contre-indiquée (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). Chaque cycle de traitement devra être suivi d'une période d'au moins 7 semaines de repos thérapeutique, à partir de la date de sortie de l'hôpital.

Modifications de la dose

Une modification de la dose en raison de la toxicité se fera en suspendant ou en interrompant la dose plutôt qu'en la réduisant. On décidera d'arrêter, de suspendre ou de reprendre le traitement par PROLEUKIN uniquement après avoir procédé à une évaluation globale du patient. Tenant compte de cela, on devra suivre les lignes de conduite suivantes :

Tableau 2 : Un nouveau traitement par PROLEUKIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent les toxicités suivantes :

Organe corporel	
Manifestations cardiovasculaires	Tachycardie ventriculaire prolongée (≥ 5 battements)
	Troubles du rythme cardiaque non maîtrisés ou ne répondant pas aux mesures palliatives
	Douleurs thoraciques accompagnées de modifications de l'électrocardiogramme (ECG), concordant avec une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde
	Tamponnade cardiaque
Manifestations respiratoires	Intubation de plus de 72 heures
Troubles génito-urinaires	Dysfonctionnement rénal exigeant une dialyse > 72 heures
Manifestations neuropsychiques	Coma ou psychose toxique se prolongeant au-delà de 48 heures
	Crises à répétitions ou difficiles à calmer
Troubles digestifs	Ischémie ou perforation intestinale
	Hémorragie gastrointestinale nécessitant une intervention chirurgicale

Tableau 3 : Les doses doivent être suspendues et reprises dans les conditions suivantes :

Organe corporel	Suspendre la dose en cas de :	Les doses peuvent être reprises si
Manifestations cardiovasculaires	Fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire ou bradycardie exigeant un traitement ou qui est récurrente ou persistante	Le sujet est asymptomatique et a retrouvé un rythme sinusal normal
	TA systolique < 90 mm Hg nécessitant de plus en plus de vasopresseurs	TA systolique ≥ 90 mm Hg et l'administration exigée de vasopresseurs se stabilise ou diminue
	Toute modification de l'ECG concordant avec un infarctus du myocarde ou une myocardite, avec ou sans douleurs de poitrine, ischémie cardiaque soupçonnée	Le sujet est asymptomatique, l'infarctus du myocarde et la myocardite ont été exclus, l'angine de poitrine est cliniquement peu probable, il n'y a aucune évidence d'hypocinésie ventriculaire
Manifestations respiratoires	Saturation en O ₂ < 94 % à partir de l'air ambiant ou < 90 % avec 2 litres d'O ₂ par fourche nasale	Saturation en O ₂ > 94 % à partir de l'air ambiant ou > 90 % avec 2 litres d'O ₂ par fourche nasale
Manifestations neuropsychiques	Changement de l'état mental incluant une confusion ou une agitation modérée	Disparition des changements de l'état mental
Manifestations corporelles générales	Syndrome septicémique, le sujet est cliniquement instable	Syndrome septicémique résolu, le sujet est cliniquement stable et l'infection est sous traitement
Troubles génito-urinaires	Créatinine sérique > 4,5 mg/dL ou créatinine sérique ≥ 4 mg/dL en présence d'une surcharge volumique importante, acidose ou hyperkalémie.	Créatinine sérique < 4 mg/dL et état électrolytique et hydrique stables
	Oligurie persistante, débit urinaire < 10 mL/heure pendant 16 à 24 heures avec élévation de la créatinine sérique	Débit urinaire > 10 mL/heure avec baisse de la créatinine sérique > 1,5 mg/dL ou retour à la créatinine normale
Troubles digestifs	Signes d'insuffisance hépatique, y compris encéphalopathie, augmentations d'ascites, douleur au foie, hypoglycémie.	Les signes d'insuffisance hépatique ont entièrement disparu

	Sang occulte dans les selles régulièrement > 3-4+	Absence de sang occulte dans les selles
Peau	Eczéma bulleux ou aggravation d'une affection cutanée pré-existante (éviter tout traitement local à base de stéroïdes)	Toute manifestation d'eczéma bulleux a disparu

Arrêter complètement le traitement pour ce cycle de traitement. Prévoir de commencer un nouveau cycle de traitement, s'il est justifié, 7 semaines au moins après la disparition des effets indésirables et la sortie d'hôpital.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Des procédures de reconstitution et de dilution autres que celles recommandées pourraient altérer les propriétés de délivrance et/ou pharmacologiques de PROLEUKIN et doivent par conséquent être évitées.

1. PROLEUKIN est une poudre lyophilisée stérile, blanche ou blanc cassé, sans agent de conservation, prévue pour être administrée par perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution. **CHAQUE FIOLE CONTIENT 22 MILLIONS UI (1,3 MG) DE PROLEUKIN ET DOIT ÊTRE RECONSTITUÉE DANS DES CONDITIONS ASEPTIQUES AVEC 1,2 ML D'EAU STÉRILE POUR INJECTION, USP. UNE FOIS RECONSTITUÉ COMME IL EST INDIQUÉ, CHAQUE ML CONTIENT 18 MILLIONS UI (1,1 MG) DE PROLEUKIN.** La solution obtenue doit être un liquide clair, transparent ou légèrement jaunâtre. La fiole est prévue pour un usage unique et il faut veiller à jeter toute portion non utilisée du produit.
2. Au cours de la reconstitution, on doit diriger l'eau stérile pour injection, USP, au contact de la paroi interne de la fiole, puis remuer doucement le contenu en tournant pour éviter la formation de mousse excessive. **NE PAS SECOUER.**
3. La dose de PROLEUKIN, reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, USP (sans agent de conservation) doit être diluée dans des conditions aseptiques dans 50 mL de 5 % de dextrose pour injection, USP et administrée par perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.

Dans les cas où la dose totale de PROLEUKIN est de 1,5 mg ou moins (par ex., un patient dont le poids est inférieur à 40 kilogrammes), la dose de PROLEUKIN doit alors être diluée dans un plus petit volume de dextrose pour injection, USP.

Les concentrations de PROLEUKIN inférieures à 30 µg/mL et supérieures à 70 µg/mL ont montré des variabilités croissantes lors de la délivrance du médicament. Une dilution et une délivrance de PROLEUKIN en dehors de ces plages doivent être évitées.
4. Bien qu'on ait utilisé avec des résultats comparables des fioles de verre et des sacs en plastique (chlorure de polyvinyle) pendant les essais cliniques, il est recommandé de choisir les sacs en plastique comme récipient de dilution; en effet, des études expérimentales ont indiqué qu'on

obtenait une délivrance du médicament plus homogène avec les sacs en plastique. On ne doit **pas employer de filtres internes intratubulaires pendant l'administration de PROLEUKIN.**

5. Avant et après la reconstitution et la dilution, conserver au réfrigérateur entre 2° et 8° C (36° et 46° F). Ne pas congeler. Administrer PROLEUKIN dans les 48 heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être amenée à température ambiante avant d'être administrée au patient (Voir la section 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT DES DÉCHETS).
6. Il faut éviter de reconstituer ou de diluer le lyophilisat avec de l'eau bactériostatique pour injection, USP, ou 0,9 % de chlorure de sodium pour injection, USP en raison de l'hyperagréabilité qui en résulte. On ne doit pas mélanger PROLEUKIN dans un même récipient avec d'autres médicaments.
7. Avant de commencer l'administration, inspecter visuellement, chaque fois que la solution et la fiole le permettent, les produits pharmaceutiques parentéraux pour déceler d'éventuelles particules ou décolorations.

5 SURDOSAGE

Les effets indésirables qui suivent l'utilisation de PROLEUKIN (aldesleukine) semblent liés à la dose administrée. Un dépassement de la dose recommandée a été associé à un début plus rapide des toxicités limitantes de la dose. Les symptômes qui persistent après l'arrêt de PROLEUKIN doivent être surveillés et doivent faire l'objet d'un traitement de soutien. Les toxicités qui mettent en danger la vie du patient peuvent être améliorées par l'administration intraveineuse de dexaméthasone, qui peut entraîner une perte des effets thérapeutiques de PROLEUKIN.

REMARQUE : Avant d'utiliser la dexaméthasone, le médecin devra consulter la monographie du produit en question.

Pour traiter une surdose présumée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois le nom de marque et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identifiants propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie	Forme posologique/ concentration/	Ingrédients non médicinaux
------	--------------------------------------	----------------------------

d'administration	composition	
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée/ 22 million UI/fiole d'aldesleukine	Hydrogénophosphate disodique dihydraté, mannitol, dodécylsulfate de sodium et dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

PROLEUKIN (aldesleukine) est fournie sous forme de lyophilisat stérile, blanc ou blanc cassé, sans agent de conservation, en boîtes individuelles. Chaque fiole à usage unique contient 22 millions UI (1,3 mg) et est destinée à une administration intraveineuse. Une fois reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, chaque mL contient 18 millions UI (1,1 mg) de PROLEUKIN. Remarque : aucun agent de conservation n'est présent dans le produit final.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PROLEUKIN (aldesleukine) ne doit être administrée qu'à des patients bien informés, en milieu hospitalier, sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux. Une installation de soins intensifs avec des spécialistes compétents en médecine cardiopulmonaire ou en soins intensifs doit être disponible.

En raison des effets indésirables graves qui accompagnent généralement le traitement par PROLEUKIN aux doses recommandées, une évaluation clinique approfondie doit être effectuée pour identifier les patients présentant une insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale, hépatique ou du système nerveux central (SNC) importante; PROLEUKIN est contre-indiquée chez ces patients (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Le traitement par PROLEUKIN doit être réservé aux patients dont les fonctions cardiaques et pulmonaires sont normales, telles que définies par l'épreuve d'effort au thallium et l'épreuve fonctionnelle pulmonaire formelle. Il faut faire preuve d'une extrême prudence chez les patients dont les épreuves d'effort au thallium et les épreuves de la fonction pulmonaire sont normales et qui ont des antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire.

L'administration de PROLEUKIN entraîne des effets secondaires tels que fièvre, frissons, raideurs, prurit et troubles gastrointestinaux chez la plupart des patients traités aux doses recommandées. Ces effets secondaires ont été énergiquement maîtrisés de la manière décrite dans la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

Si des effets indésirables apparaissent et que la dose doit être modifiée, il est préférable d'interrompre le traitement plutôt que de réduire la posologie (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique). La modification de la dose en cas de toxicité doit être réalisée par l'arrêt ou l'interruption du traitement plutôt que par la réduction de la dose. La décision de cesser, d'interrompre ou de reprendre le traitement par PROLEUKIN doit être pris à la suite d'une évaluation globale du patient.

Les patients doivent avoir une fonction cardiaque, pulmonaire, hépatique et nerveuse normale en début de traitement. Les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique ayant subi une

néphrectomie peuvent quand même être admis si leur taux de créatinine sérique est $\leq 1,5$ mg/dL.

Les patients ayant une fonction cardiovasculaire, pulmonaire, hépatique et nerveuse normale peuvent subir des effets indésirables graves, mettant leur vie en danger ou entraînant leur décès. Les effets indésirables sont fréquents, souvent graves et entraînent parfois la mort.

L'expérience a montré que les médicaments concomitants peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge des patients traités par PROLEUKIN : a) traitement antipyrétique standard, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens, débuté immédiatement avant le traitement par PROLEUKIN pour réduire la fièvre. La fonction rénale doit être surveillée étant donné que les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent causer une néphrotoxicité synergique; b) mépéridine utilisée pour contrôler les rigueurs associées à la fièvre; c) inhibiteurs de l'H₂ donnés pour la prophylaxie de l'irritation et de l'hémorragie gastrointestinales; d) antiémétiques et antidiarrhéiques utilisés, le cas échéant, pour traiter les effets secondaires gastrointestinaux. Généralement, ces médicaments sont arrêtés 12 heures après la dernière dose de PROLEUKIN.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène ou mutagène de PROLEUKIN chez l'homme (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale mortel ont été associés au traitement par la cisplatine, la vinblastine et la dacarbazine. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces substances actives n'est pas recommandé.

Appareil cardiovasculaire

Syndrome de fuite capillaire

L'administration de PROLEUKIN a été associée au syndrome de fuite capillaire (SFC), lequel est caractérisé par une perte de tonus vasculaire ainsi que par l'extravasation de protéines et de liquide plasmatiques dans l'espace extravasculaire. Le SFC entraîne de l'hypotension et une baisse de l'irrigation des organes pouvant être grave, voire mortelle. Le SFC peut être associé à l'arythmie cardiaque (supraventriculaire et ventriculaire), à l'angine de poitrine, à l'infarctus du myocarde, à l'insuffisance respiratoire nécessitant une intubation, à l'hémorragie gastrointestinale ou à l'infarctus intestinal, à l'insuffisance rénale, à l'œdème et à des modifications de l'état mental.

Le SFC se produit immédiatement après le commencement du traitement par PROLEUKIN (aldesleukine) et se traduit par une augmentation de la perméabilité capillaire aux protéines et aux fluides et par une perte de tonicité. Chez la plupart des patients, ceci amène une chute concomitante de la tension artérielle moyenne dans les 2 à 12 heures qui suivent le début du traitement. Si le traitement est poursuivi, il en résultera une hypotension significative du point de vue clinique (définie en tant que pression sanguine systolique en dessous de 90 mm Hg ou une chute de 20 mm Hg par rapport à la pression systolique à sa valeur initiale) et une hypoperfusion s'en suivra. En outre, un épanchement de protéines et de liquides dans l'espace extravasculaire entraînera des œdèmes et de nouveaux épanchements.

La prise en charge médicale du SFC commence par une surveillance vigilante de l'état hydrique et d'irrigation d'organe du patient. Ceci s'accomplit en mesurant fréquemment la tension artérielle et le pouls et en surveillant la fonction des organes, ce qui comprend l'évaluation de l'état mental et du débit urinaire. L'hypovolémie est évaluée au moyen d'un cathétérisme et en surveillant la pression veineuse centrale.

Une gestion souple des fluides et des vasopresseurs est indispensable pour le maintien de l'irrigation d'organe et de la tension artérielle. Par conséquent, il faudra faire preuve d'une extrême prudence dans le traitement de patients qui exigent ponctuellement de grandes quantités de liquides (par ex. les patients souffrant d'hypercalcémie).

La prise en charge des patients qui ont une hypovolémie implique l'administration de liquides intraveineux, soit colloïdes, soit cristalloïdes. Les liquides intraveineux sont généralement administrés lorsque la pression veineuse centrale (PVC) est en dessous de 3 à 4 mm H₂O. Il se peut qu'il faille employer d'importantes quantités de liquides intraveineux afin de corriger une hypovolémie, mais il faut alors être très prudent car l'administration non limitée de liquides peut exacerber les problèmes liés à la formation d'œdèmes ou aux épanchements.

Lorsqu'il y a une accumulation de liquides extravasculaires, la formation d'œdèmes est commune et des ascites ainsi que des épanchements pleuraux ou péricardiques peuvent se développer. La prise en charge de ces événements repose sur un équilibre judicieux des effets des échanges hydriques de façon à ce que ni les conséquences de l'hypovolémie (par ex. réduction de l'irrigation sanguine des organes) ni les conséquences de l'accumulation de liquide (par ex., œdème pulmonaire) ne dépassent la tolérance du patient.

L'expérience clinique a démontré que l'administration précoce de dopamine (1 à 5 µg/kg/mn) aux patients manifestant un SFC, avant l'apparition de l'hypotension, peut aider à maintenir l'irrigation sanguine de l'organe particulièrement du rein, préservant ainsi le débit urinaire. Le poids et le débit urinaire doivent être soigneusement surveillés. Si l'irrigation sanguine des organes et la pression artérielle ne sont pas entretenues par un traitement au moyen de la dopamine, les chercheurs cliniques ont augmenté la dose de dopamine de 6 à 10 µg/kg/mn ou ont ajouté du chlorhydrate de phényléphrine (1 à 5 µg/kg/mn) à une faible dose de dopamine. L'utilisation prolongée de vasopresseurs, que ce soit un seul ou une combinaison de plusieurs, à des doses relativement élevées peut être associée à des troubles du rythme cardiaque. Il a été démontré que l'emploi de diurétiques (une fois que la pression artérielle est redevenue normale) accélère le rétablissement dans les cas où il y a eu une prise de poids excessive ou la formation d'un œdème, notamment associées à un essoufflement dû à une congestion pulmonaire. **REMARQUE : Avant d'utiliser tout produit mentionné dans ce paragraphe, le médecin devra consulter la monographie du produit utilisé.**

Une irrigation d'organe insuffisamment maintenue, se traduisant par une modification de la conscience, une réduction du débit urinaire, une chute de la pression systolique au-dessous de 90 mm Hg ou le début d'arythmies cardiaques, entraînera automatiquement la suspension du traitement par PROLEUKIN (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique). Le syndrome de fuite capillaire commence à se corriger peu après la fin du traitement par PROLEUKIN. Normalement, en quelques heures la tension artérielle augmente, l'irrigation sanguine d'organe se rétablit et une réabsorption des liquides et protéines épanchés commence à se produire.

On administrera de l'oxygène au patient si la surveillance de la fonction respiratoire confirme que la PaO₂ a baissé.

Il est possible que l'administration de PROLEUKIN cause une anémie et (ou) une thrombocytopénie. On administre des transfusions d'hématites concentrées, à la fois pour soigner l'anémie et pour garantir un transport d'oxygène maximal. On administre des transfusions de plaquettes pour corriger une thrombocytopénie absolue et pour réduire les risques d'hémorragie gastrointestinale. En outre, on observe des leucopénies et des neutropénies.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'administration de PROLEUKIN peut affecter le fonctionnement du SNC. Des cas d'hallucinations, de somnolence, de syncope et de convulsions peuvent survenir au cours du traitement par PROLEUKIN et entraver la capacité du patient de conduire une automobile ou d'utiliser des machines (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients doivent s'abstenir de conduire et d'utiliser des machines jusqu'à ce que les effets indésirables associés au médicament soient résolus.

Système endocrinien/métabolisme

Troubles du métabolisme du glucose

Il existe un risque de perturbation du métabolisme du glucose au cours du traitement par PROLEUKIN. La glycémie doit faire l'objet d'une surveillance; une attention particulière doit être accordée aux patients qui présentent un diabète préexistant (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

Système hépatique/biliaire

Les fonctions rénale et hépatique sont insuffisantes pendant le traitement par PROLEUKIN. L'administration de PROLEUKIN entraîne une élévation réversible du taux de transaminases hépatiques, de la bilirubinémie, de l'urémie et de la créatinémie. Le métabolisme rénal ou hépatique ainsi que l'excrétion de produits médicinaux administrés en concomitance peuvent être modifiés par l'administration de PROLEUKIN. L'utilisation de médicaments concomitants connus pour leurs effets néphrotoxiques ou hépatotoxiques augmente probablement davantage les effets toxiques sur le rein ou le foie (voir la section 9 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de PROLEUKIN chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique préexistante. Tous les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique préexistante doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

Système immunitaire

Maladie auto-immune

L'administration de PROLEUKIN a été associée à une exacerbation d'une maladie auto-immune préexistante ou débutante et des troubles inflammatoires. Une exacerbation des maladies suivantes a été rapportée après un traitement avec l'IL-2 : maladie de Crohn, sclérodermie, thyroïdite, arthrite inflammatoire, diabète sucré, myasthénie grave oculobulbaire, néphropathie à IgA en forme de croissant, cholécystite, vascularite cérébrale, syndrome de Stevens-Johnson et pemphigoïde bulleuse.

Une exacerbation d'une maladie auto-immune préexistante ou débutante et des troubles inflammatoires a été signalée suite au traitement par PROLEUKIN employée seule ou en combinaison avec l'interféron (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Suite au traitement par PROLEUKIN, on a noté une insuffisance de la fonction thyroïdienne qui est quelquefois précédée d'une hyperthyroïdie. Un petit nombre de ces patients a nécessité une thérapie thyroïdienne de remplacement. Il se peut que cette insuffisance de la fonction thyroïdienne soit une manifestation d'auto-immunité. L'apparition d'hyperglycémie et (ou) de diabète sucré a été signalée au cours du traitement par PROLEUKIN.

Le renforcement de la fonction d'immunité cellulaire causé par PROLEUKIN peut augmenter les risques de rejet d'allogreffes chez les patients qui ont reçu un transplant.

Infections

Le traitement par PROLEUKIN a été associé à une détérioration de la fonction neutrophile (chimiotactisme réduit) et à des risques accrus d'infection disséminée, y compris les septicémies et endocardites bactériennes. Par conséquent, il importe de traiter convenablement toutes les infections bactériennes préexistantes avant d'amorcer le traitement par PROLEUKIN. Les patients qui ont des lignées germinales à demeure sont particulièrement exposés aux risques d'infection par des micro-organismes Gram positifs. La prophylaxie antibiotique qui a été associée à une incidence réduite d'infections staphylococciques comprend l'usage d'oxacilline, de nafcilline, de ciprofloxacine ou de vancomycine. À l'exception de certains cas d'infections urinaires attribuables à *Escherichia coli*, les principaux organismes en cause sont les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Les infections disséminées acquises durant le traitement par PROLEUKIN contribuent largement à la morbidité liée au traitement et l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique et un traitement agressif des infections soupçonnées ou documentées pourraient réduire la morbidité liée au traitement par PROLEUKIN. **REMARQUE : Avant d'utiliser tout produit mentionné dans ce paragraphe, le médecin devra consulter la monographie du produit utilisé.**

Surveillance et tests de laboratoire

Les évaluations cliniques suivantes sont recommandées pour tous les patients, avant que ne commence le traitement, puis quotidiennement pendant la durée d'administration du médicament.

- Analyses hématologiques standard: hémogramme, formule leucocytaire et numération plaquettaire
- Analyses de chimie sanguine: ionogramme sanguin, glucose sanguin, épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales

- Radiographies thoraciques

Le taux de créatinine sérique doit être $\leq 1,5$ mg/dL avant de commencer le traitement par PROLEUKIN.

Tous les patients doivent passer un examen de la fonction respiratoire à l'état de base avec gazométrie artérielle. Une fonction pulmonaire adéquate doit être relevée (VEMS > 2 litres ou ≥ 75 % de la valeur théorique pour un sujet de cette taille et de cet âge) avant de commencer le traitement. Tous les patients doivent subir un dépistage au moyen d'une épreuve d'effort au thallium. Les résultats doivent montrer une fraction d'éjection normale et un mouvement normal de la paroi. Si l'épreuve au thallium décèle des anomalies du mouvement de la paroi mineure, d'autres tests sont suggérés afin d'exclure une maladie coronarienne significative.

La surveillance quotidienne pendant le traitement par PROLEUKIN doit inclure la surveillance des signes vitaux (température, pouls, tension artérielle et taux respiratoire), du poids ainsi que de la prise et du rejet des liquides. Chez les patients dont la tension artérielle est en baisse, notamment en dessous de 90 mm Hg, on doit surveiller en permanence le rythme cardiaque. Si on note un complexe ou un rythme anormal, il faut effectuer un électrocardiogramme. Les signes vitaux des patients qui sont hypotensifs doivent être mesurés toutes les heures.

Pendant le traitement, il faut surveiller de façon routinière la fonction respiratoire par des examens cliniques, l'évaluation des signes vitaux et oxymétrie du pouls. Les sujets manifestant une dyspnée ou les signes cliniques d'une insuffisance respiratoire (trachypnée ou râles) doivent subir des examens plus poussés par gazométrie artérielle. On doit répéter ces tests aussi souvent qu'ils seront cliniquement indiqués.

La fonction cardiaque doit être mesurée quotidiennement par examen clinique et par évaluation des signes vitaux. Les patients qui manifestent des signes ou des symptômes de douleurs thoraciques, souffles du cœur, bruits de galop, rythmes cardiaques irréguliers ou de palpitations doivent être soumis à un ECG et une analyse de la créatine-phosphokinase (CPK). Des lésions myocardiques ont été rapportées, y compris des observations compatibles avec un infarctus du myocarde ou une myocardite. Une hypokinésie ventriculaire due à une myocardite peut durer pendant plusieurs mois. Si des examens montrent l'existence d'ischémie ou d'insuffisance cardiaque congestive, il faut arrêter le traitement par PROLEUKIN et procéder de nouveau à une épreuve au thallium.

Neurologie

Effets sur le système nerveux central

Tous les patients doivent subir une évaluation approfondie, un traitement des métastases du SNC et avoir un scintigramme négatif avant de commencer le traitement par PROLEUKIN. De nouveaux signes et symptômes neurologiques et lésions anatomiques sont apparus à la suite d'un traitement par PROLEUKIN chez des patients qui ne montraient aucune évidence de métastases du SNC. Les manifestations cliniques incluent des changements de l'humeur, troubles de la parole, cécité corticale, ataxie des membres, hallucinations, agitation, obnubilation et coma. Les images radiologiques ont montré de multiples, et moins souvent, de simples lésions corticales et mis en évidence une démyélinisation. Les signes et symptômes neurologiques associés à la prise de PROLEUKIN disparaissent normalement à l'arrêt du traitement; cependant, des anomalies neurologiques permanentes ont été signalées. Un cas de vascularite cérébrale, en réponse à la dexaméthasone, a été rapporté. Il faut faire preuve d'une extrême prudence avec les patients ayant des antécédents de crises épileptiques, du fait que PROLEUKIN peut provoquer des crises d'épilepsie.

L'administration de PROLEUKIN doit être suspendue chez les patients qui manifestent des états léthargiques ou somnolents modérés ou profonds, la poursuite du traitement pouvant entraîner un coma. Les changements d'humeur tels qu'une irritabilité, une confusion ou une dépression au cours du traitement par PROLEUKIN peuvent être le signal d'une bactériémie ou d'une septicémie bactérienne à ses débuts, d'une hypoperfusion, une malignité occulte du SNC ou une toxicité du SNC directe provoquée par PROLEUKIN. Les changements d'humeur qui sont uniquement dus à PROLEUKIN peuvent progresser pendant plusieurs jours avant que le rétablissement ne commence. Il est rare que les patients souffrent d'anomalies neurologiques permanentes (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets de PROLEUKIN sur la fécondité. Par conséquent, le produit ne doit être administré qu'à des sujets se soumettant à une méthode efficace de contraception (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- **Fonction sexuelle**

Les femmes et les hommes actifs sexuellement doivent employer des moyens de contraception très efficaces au cours du traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Administré à des rats à des doses de 27 à 36 fois celles des humains (calculées par poids corporel), PROLEUKIN a montré avoir des effets mortels sur l'embryon. Des toxicités maternelles ont été observées chez les rates enceintes chez qui on avait administré PROLEUKIN par injection

intraveineuse à des doses 2,1 à 36 fois supérieures à la dose humaine durant la période critique de l'organogenèse. Aucune tératogénicité autre que celle attribuée à la toxicité maternelle n'a été observée. Il n'y a aucune étude contrôlée adéquate concernant PROLEUKIN chez les femmes enceintes. PROLEUKIN ne doit être administrée durant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la femme enceinte justifie le risque potentiel pour le fœtus (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Allaitement

L'excrétion de PROLEUKIN dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments est excrété dans le lait maternel et en raison du potentiel d'effets indésirables graves provoqués par PROLEUKIN sur les nourrissons allaités, on doit prendre la décision soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude formelle n'a été réalisée afin de comparer l'efficacité ou l'innocuité de PROLEUKIN chez des patients âgés par rapport à des patients plus jeunes. Il est recommandé aux cliniciens de faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent PROLEUKIN à des patients âgés, en raison du risque de déclin des fonctions rénale et hépatique associé au vieillissement. Par conséquent, les personnes âgées pourraient être plus sujettes aux effets indésirables de PROLEUKIN, et la prudence est de mise lorsqu'on traite ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le taux de morbidité liée au traitement parmi les 255 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique ayant reçu l'agent unique PROLEUKIN (aldesleukine) s'est élevé à 4 % (11 sur 255). Le taux de morbidité au traitement parmi les 270 patients atteints d'un mélanome malin métastatique ayant reçu l'agent unique PROLEUKIN s'est élevé à 2 % (6 sur 270).

8.2 Aperçu des effets indésirables

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données sur les effets indésirables communs ci-dessous (rapportés chez plus de 1 % des patients, quel que soit le stade) sont présentées par organe, par fréquence d'apparition et par terme de préférence (COSTART). Ces données sont basées sur 525 patients (255 souffrant d'un adénocarcinome rénal métastatique et 270 souffrant d'un mélanome malin métastatique) auxquels les doses recommandées ont été administrées par perfusion.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients (n=525)

Organe corporel	% de patients	Organe corporel	% de patients
Manifestations générales		Troubles métaboliques et nutritionnels (suite)	
Frissons	52	Hypocalcémie	11
Pyrexie	29	Élévation des phosphatases alcalines	10
Malaise général	27	Élévation du taux d'azote uréique du sang	9
Asthénie	23	Hypophosphatémie	8
Infection	13	Hyperuricémie	6
Douleur générale	12	Hypocalcémie	6
Douleur abdominale	11	Hypercalcémie	3
Augmentation de l'abdomen	10	Hyponatrémie	3
Céphalées	9	Hypoprotéinémie	3
Douleurs thoraciques	8	Cyanose	2
Œdème généralisé	8	Hyperglycémie	2
Dorsalgie	7	Alcalose respiratoire	2
Œdème facial	7	Élévation de l'ALAT	2
Réaction non évaluable	5	Glycosurie	1
Réaction allergique	4	Hypercalcémie	1
Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	4	Hyperphosphatémie	1
Troubles des muqueuses	4	Hypervolémie	1
Ascites	3	Hypoglycémie	1
Réaction au point d'injection	3	Cétose	1

Organe corporel	% de patients	Organe corporel	% de patients
Septicémie	3	Élévation de la déshydrogénase lactique	1
Abcès	1	Élévation de l'azote non protéique	1
Frissons et pyrexie	1	Perte de poids	1
Hypothermie	1	Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	
Douleur au point d'injection	1	Arthralgie	4
Candidose	1	Myalgie	4
Douleur pelvienne	1	Faiblesse musculaire	1
État de choc	1	Troubles du système nerveux et psychiatriques	
Troubles cardiaques et vasculaires		Confusion	34
Hypotension	71	Somnolence	22
Tachycardie	23	Anxiété	12
Vasodilatation	13	Vertiges	11
Tachycardie supraventriculaire	12	Insomnie	8
Trouble cardiovasculaire ^a	11	Nervosité	8
Arythmie	10	Agitation	6
Fibrillation auriculaire	7	Neuropathie	6
Bradycardie	4	Hallucinations	5
Extrasystoles ventriculaires	4	Paresthésie	5
Ischémie myocardique	3	Dépression	4
Extrasystole supraventriculaire	3	Troubles d'élocution	3
Hémorragie	2	Rêves anormaux	2
Syncope	2	Coma	2
Arythmie auriculaire	1	Hypesthésie	2
Flutter auriculaire	1	Psychose	2

Organe corporel	% de patients	Organe corporel	% de patients
Bloc auriculoventriculaire complet	1	Stupeur	2
Bloc auriculoventriculaire du deuxième degré	1	Troubles de la pensée	2
Insuffisance cardiaque congestive	1	Démarche anormale	1
Anomalie à l'électrocardiographie	1	Délire	1
Endocardite	1	Labilité émotionnelle	1
Extrasystoles	1	Hostilité	1
Arrêt cardiaque	1	Hypertonie	1
Hypertension	1	Hypokinésie	1
Infarctus du myocarde	1	Réaction paranoïde	1
Arythmie nodale	1	Tremblements	1
Pâleur	1	Vertiges	1
Palpitations	1	Troubles rénaux et urinaires	
Épanchement péricardique	1	Oligurie	63
Gangrène périphérique	1	Albuminurie	8
Troubles vasculaires périphériques	1	Anurie	7
Phlébite	1	Hématurie	7
Hypotension orthostatique	1	Infection des voies urinaires	5
Sous-décalage du segment ST	1	Insuffisance rénale aiguë	1
Augmentation de la pression veineuse	1	Dysurie	1
Tachycardie ventriculaire	1	Œdème génital	1
Troubles gastrointestinaux		Insuffisance rénale	1
Diarrhée	67	Fonction rénale anormale	1
Vomissements	50	Trouble des tubules rénaux	1
Nausées	35	Œdème scrotal	1

Organe corporel	% de patients	Organe corporel	% de patients
Stomatite	22	Pollakiurie	1
Diminution de l'appétit	20	Rétention urinaire	1
Nausées et vomissements	19	Trouble des voies urinaires	1
Ictère	7	Anomalie de l'urine	1
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	7	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Sécheresse buccale	6	Dyspnée	43
Méléna	6	Trouble pulmonaire ^b	24
Constipation	4	Trouble respiratoire ^c	11
Dyspepsie	4	Augmentation de la toux	11
Ulcérations buccales	3	Rhinite	10
Hémorragie gastrointestinale	2	Pharyngite	8
Hématémèse	2	Épanchement pleural	7
Diarrhée sanglante	1	Œdème pulmonaire	6
Éructation	1	Hyperventilation	5
Flatulences	1	Asthme	4
Trouble gastrointestinal	1	Hypoxie	4
Glossite	1	Épistaxis	2
Hépatomégalie	1	Apnée	1
Iléus	1	Hémoptyse	1
Candidose buccale	1	Hoquet	1
Trouble rectal	1	Hypoventilation	1
Hémorragie rectale	1	Trouble pleural	1
Œdème de la langue	1	Pneumonie	1
Stomatite ulcéreuse	1	Pneumothorax	1
Affections du système lymphatique ou sanguin		Sinusite	1
Thrombocytopénie	37	Altération de la voix	1

Organe corporel	% de patients	Organe corporel	% de patients
Anémie	29	Troubles de la peau ou des tissus cutanés	
Leucopénie	16	Érythème	42
Leucocytose	6	Prurit	24
Trouble de la coagulation	5	Eczéma exfoliatif	18
Éosinophilie	4	Hyperhidrose	9
Hausse de la numération leucocytaire	4	Sécheresse de la peau	8
Pétéchies	3	Trouble cutané	8
Élévation de la thromboplastine	2	Urticaire	2
Élévation de la prothrombine	1	Alopécie	1
Troubles métaboliques et nutritionnels		Éruption maculopapuleuse	1
Bilirubinémie	40	Dermatite bulleuse	1
Élévation de la créatinine	33	Troubles sensoriels	
Œdème périphérique	28	Conjonctivite	2
Élévation de l'ASAT	23	Vision anormale	1
Prise de poids	16	Amblyopie	1
Œdème	15	Trouble oculaire	1
Acidose	12	Douleur oculaire	1
Hypomagnésémie	12	Altération du goût	1

^a Trouble cardiovasculaire : fluctuations de la pression artérielle, modifications électrocardiographies asymptomatiques, insuffisance cardiaque congestive.

^b Trouble pulmonaire : observations physiques associées à une congestion pulmonaire, râle et ronchus.

^c Trouble respiratoire : SDRA, infiltrats observés lors d'une radiographie du poumon, changements pulmonaires non spécifiés.

Les données suivantes sur les effets indésirables qui mettent en danger la vie du patient (rapportés chez plus de 1 % des patients, stade 4), par organe, par fréquence d'apparition et par terme de préférence (COSTART). Ces données sont basées sur 525 patients (255 souffrant d'un adénocarcinome rénal métastatique et 270 souffrant d'un mélanome malin métastatique) auxquels les doses recommandées ont été injectées.

Tableau 6 : Effets indésirables mettant en danger le pronostic vital (stade 4) (n=525)

Organe corporel	Nombre de patients (%)	Organe corporel	Nombre de patients (%)
Manifestations générales		Troubles métaboliques et nutritionnels	
Pyrexie	5 (1 %)	Bilirubinémie	13 (2 %)
Infection	7 (1 %)	Élévation de la créatinine	5 (1 %)
Septicémie	6 (1 %)	Élévation de l'ASAT	3 (1 %)
Troubles cardiaques et vasculaires		Acidose	4 (1 %)
Hypotension	15 (3 %)	Troubles du système nerveux et psychiatriques	
Tachycardie supraventriculaire	3 (1 %)	Confusion	5 (1 %)
Trouble cardiovasculaire ^a	7 (1 %)	Stupeur	3 (1 %)
Infarctus du myocarde	7 (1 %)	Coma	8 (2 %)
Tachycardie ventriculaire	5 (1 %)	Psychose	7 (1 %)
Arrêt cardiaque	4 (1 %)	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Troubles gastrointestinaux		Dyspnée	5 (1 %)
Diarrhée	10 (2 %)	Trouble respiratoire ^c	14 (3 %)
Vomissements	7 (1 %)	Apnée	5 (1 %)
Affections du système lymphatique ou sanguin		Troubles rénaux et urinaires	
Thrombocytopénie	5 (1 %)	Oligurie	33 (6 %)
Trouble de la coagulation ^b	4 (1 %)	Anurie	25 (5 %)
		Insuffisance rénale aiguë	3 (1 %)

^a Trouble cardiovasculaire : oscillations tensionnelles.

^b Trouble de la coagulation : coagulopathie intravasculaire.

^c Trouble respiratoire : SDRA, insuffisance respiratoire, intubation.

Les effets indésirables mettant en danger la vie du patient (stade 4) suivants ont été signalés chez < 1 % des 525 patients:

Affections du système lymphatique ou sanguin : anémie, leucopénie, leucocytose;

Troubles cardiaques et vasculaires : bradycardie, extrasystoles ventriculaires, ischémie myocardique, syncope; hémorragie, arythmie auriculaire, phlébite, bloc auriculoventriculaire du deuxième degré, endocardite, épanchement péricardique, gangrène périphérique, thrombose, trouble coronaire;

Troubles gastrointestinaux : stomatite, nausées et vomissements, tests anormaux de la fonction hépatique, hémorragie gastrointestinale, hématomèse, diarrhée sanglante, troubles gastrointestinaux, perforation intestinale, pancréatite;

Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction non évaluable, hypothermie, état de choc;

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypocalcémie, élévation des phosphatases alcalines, élévation de l'azote uréique du sang, hyperuricémie, élévation de l'azote non protéique, acidose respiratoire;

Troubles du système nerveux et psychiatriques : somnolence, agitation, neuropathie, réaction paranoïde, convulsions, épilepsie, crise tonico-clonique, délire;

Troubles rénaux et urinaires : fonction rénale anormale, insuffisance rénale, néphrite interstitielle aiguë;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire, hyperventilation, hypoxie, hémoptysie, hypoventilation, pneumothorax;

Troubles sensoriels : mydriase, trouble pupillaire.

D'autres effets indésirables graves ont été signalés au cours d'une étude à laquelle participaient plus de 1 800 patients traités par des régimes à base de PROLEUKIN à différentes doses et suivant différents schémas posologiques (par ex : sous-cutané, perfusion continue, administration de cellules LAK). Ces effets incluaient :

Troubles cardiaques et vasculaires : myocardite, tachycardie supraventriculaire, crises ischémiques transitoires, péricardite;

Troubles gastrointestinaux : ulcération duodénale, nécrose intestinale, fistule œsophago-trachéale;

Troubles du système nerveux et psychiatriques : méningite, œdème cérébral;

Troubles rénaux et urinaires : néphrite interstitielle allergique;

Troubles sensoriels : cécité permanente ou transitoire secondaire à une névrite optique.

Au sein de cette population clinique, les incidents suivants qui se sont avérés mortels ou qui ont entraîné la mort se sont produits à une fréquence de < 1 % et incluent :

Troubles cardiaques et vasculaires : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral;

Troubles gastrointestinaux : insuffisance hépatique, perforation intestinale;

Troubles généraux et réactions au point d'administration : hyperthermie maligne;

Troubles du système nerveux et psychiatriques : dépression sévère menant au suicide;

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire, arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques

Affections du système lymphatique ou sanguin : ecchymose, anomalie des érythrocytes, lymphadénopathie, lymphocytose, anémie macrocytaire, baisse de la prothrombine, thrombocythémie;

Troubles cardiaques et vasculaires : bloc AV, bloc AV du premier degré, bigéminie, cardiomyopathie, hémorragie intracrânienne/cérébrale, accident vasculaire cérébral, trouble coronarien, bloc

cardiaque, myocardite, épanchement péricardique, bradycardie sinusale, élévation du segment ST, inversion de l'onde T, thrombophlébite, thrombose, varices, troubles vasculaires, arythmies ventriculaires;

Troubles endocriniens : hypothyroïdie;

Troubles gastrointestinaux : chéilite, dysphagie, œsophagite, incontinence fécale, gastrite, hémorragie gingivale, insuffisance hépatique, hépatite, hépatome, nécrose intestinale, perforation intestinale, leucoplasie buccale, pancréatite, hypertrophie parotidienne, ténésme, décoloration de la langue, trouble lingual;

Troubles généraux et réactions au point d'administration : blessure accidentelle, cachexie, syndrome grippal, inflammation au point d'injection, raideur de la nuque, néoplasme;

Troubles métaboliques et nutritionnels : alcalose, bilirubinurie, taux accru de créatine phosphokinase, déshydratation, anomalie des électrolytes, déplétion électrolytique, hypermagnésémie, hypernatrémie, hyperchlorémie, hypercholestérolémie, hypovolémie, acidose respiratoire, soif;

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthrite, arthrose, douleur osseuse, spasme généralisé, trouble articulaire, crampes dans les jambes, fracture pathologique, contractions musculaires;

Troubles du système nerveux et psychiatriques : acathisie, amnésie, ataxie, convulsions, délire, encéphalopathie, convulsions tonico-cloniques, incoordination, méningite, trouble moteur, névralgie, névrose, paraplégie, névrite périphérique, trouble de la personnalité, ptosis;

Troubles rénaux et urinaires : urémie, urétrite, cylindres urinaires, incontinence urinaire, miction impérieuse, candidose vaginale, vaginite;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : atélectasie, bronchite, laryngisme, laryngite, œdème du larynx, candidose pulmonaire, augmentation des expectorations;

Troubles de la peau ou des tissus cutanés : herpès, zona, psoriasis, coloration anormale de la peau, ulcère cutané;

Troubles sensoriels : diplopie, sécheresse oculaire, otalgie, hémorragie oculaire, myosis, mydriase, névrite optique, photophobie, trouble pupillaire, acouphène.

Les effets indésirables ci-dessous, qui n'ont pas été indiqués précédemment, ont également été signalés dans cette population de patients :

Troubles du système nerveux

Rare : Paralysie

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Très fréquent : Fatigue

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Comme les effets indésirables survenus depuis la commercialisation du produit ont été signalés volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut en estimer la fréquence avec précision ni déterminer s'il existe une relation causale avec l'exposition au médicament.

Dans le cadre de la pharmacovigilance exercée à l'échelle mondiale après l'homologation du produit, les effets indésirables graves suivants ont été rapportés au cours de différents schémas de traitement par l'interleukine-2 :

Affections du système lymphatique ou sanguin : agranulocytose, anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, neutropénie, neutropénie fébrile;

Troubles cardiaques et vasculaires : arrêt cardiaque, mycardiopathie, tamponnade cardiaque, endocardite mortelle, hypertension, épanchement péricardique;

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie, hypothyroïdie;

Troubles gastrointestinaux : colite, perforation digestive, nécrose ou gangrène gastrointestinale, gastrite, occlusion intestinale, hémorragie rétropéritonéale;

Troubles généraux et réactions au point d'administration : nécrose au point d'injection, affection pseudo-grippale;

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, hépatite, hépato-splénomégalie;

Troubles du système immunitaire: réaction anaphylactique; angioœdème;

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : rhabdomyolyse, myopathie, myosite;

Troubles du système nerveux et psychiatriques : leucoencéphalite, encéphalopathie, syndrome extrapyramidal, insomnie, hémorragie intracrânienne/cérébrale, lésions cérébrales; névralgie, névrite, neuropathie (démýélinisation);

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, pneumonie (bactérienne, fongique, virale);

Troubles de la peau ou des tissus cutanés : urticaire, cellulite, dermatite bulleuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie, hypophosphatémie.

Leucoencéphalite

De rares cas de leucoencéphalite associée à l'interleukine-2 ont été signalés dans la littérature médicale, la plupart étant survenus chez des patients traités pour une infection à VIH. Le rôle de l'interleukine-2 dans la survenue de cet effet n'a pas encore été élucidé. Toutefois, les infections opportunistes, l'usage concomitant d'autres interférons, ainsi que l'administration de multiples cycles de chimiothérapie constituent d'autres facteurs de prédisposition à la leucoencéphalite dans la population traitée. PROLEUKIN ne doit pas être utilisée chez les patients porteurs du VIH.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas d'arythmie cardiaque (supraventriculaire et ventriculaire), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance respiratoire nécessitant une intubation, d'hémorragie gastrointestinale

ou d'infarctus du myocarde, d'insuffisance rénale, d'œdème et de modifications de l'état mental peuvent être associés au SFC (voir la section 7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Graves manifestations d'éosinophilie

Durant le traitement, la plupart des patients ont eu une lymphocytopénie et une éosinophilie, accompagnées d'une lymphocytose de rebond dans les 24 à 48 heures qui ont suivi le traitement. Ces manifestations peuvent être liées au mécanisme du pouvoir antitumoral de PROLEUKIN. De graves manifestations d'éosinophilie comprenant une infiltration éosinophilique des tissus cardiaques et pulmonaires ont été rapportées. Un participant à un essai clinique souffrant de la maladie de Hodgkin a présenté une infiltration éosinophilique des tissus cardiaques et est décédé.

Vascularite cérébrale

On a signalé des cas de vascularite cérébrale, à la fois isolés et en association avec d'autres manifestations, de même que des cas de vascularite cutanée et leucocytoplasique d'origine allergique. Certains de ces cas répondent au traitement par des corticostéroïdes.

Maladie auto-immune

L'exacerbation ou le début de nombreux troubles auto-immuns et inflammatoires ont été rapportés (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Chez les patients atteints d'un mélanome malin métastatique traités par interleukine-2, on a observé un vitiligo persistant, mais non progressif. Des toxicités synergiques, additives et nouvelles ont été observées lorsque PROLEUKIN est combinée avec d'autres médicaments. Les toxicités nouvelles incluent des réactions adverses différées aux produits de contraste et des réactions d'hypersensibilité aux agents anticancéreux (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Infections bactériennes

Les patients qui ont des lignées germinales à demeure sont plus exposés aux risques d'infection par des micro-organismes Gram positifs. L'incidence réduite d'infections staphylococciques dans les études sur PROLEUKIN a été associée à l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique qui inclut l'utilisation de l'oxacilline, de la nafcilline, de la ciprofloxacine ou de la vancomycine. L'hydroxyzine ou la diphénhydramine ont été utilisées pour contrôler les symptômes d'eczémas prurigineux et continuées jusqu'à la résolution du prurit. Des crèmes et des pommades locales doivent être appliquées, le cas échéant, pour les manifestations cutanées. Les préparations contenant un stéroïde (par ex. hydrocortisone) doivent être évitées. **REMARQUE : Avant d'utiliser tout produit mentionné, le médecin devra consulter la monographie du produit utilisé.**

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Antinéoplasiques

Des cas de syndrome de lyse tumorale mortel ont été associés au traitement par le cisplatine, la vinblastine et la dacarbazine. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces substances actives n'est pas recommandé.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez les patients recevant des schémas de combinaisons contenant une dose élevée séquentielle de PROLEUKIN et des agents anticancéreux, notamment de la dacarbazine, du cisplatine, du tamoxifène et de l'interféron alpha. Ces réactions consistent en un érythème, un prurit et une hypotension et sont apparues dans les heures qui ont suivi l'administration de la chimiothérapie. Pour certains patients, ces réactions ont demandé une intervention médicale. Il semble que les lésions myocardiques, y compris un infarctus du myocarde, une myocardite, une hypokinésie ventriculaire et une rhabdomyolyse sévère soient plus nombreuses chez les patients recevant PROLEUKIN et l'interféron alpha simultanément.

Suite à l'administration concomitante d'interféron alpha et de PROLEUKIN, on a observé l'exacerbation ou le début de nombreux troubles auto-immuns et inflammatoires tels néphropathie à IgA en forme de croissant, myasthénie grave oculobulbaire, arthrite inflammatoire, thyroïdite, pemphigoïde bulleuse et syndrome de Stevens-Johnson.

Glucocorticoïdes

Bien qu'on ait démontré que les glucocorticoïdes réduisent les effets secondaires provoqués par PROLEUKIN, y compris la fièvre, l'insuffisance rénale, l'hyperbilirubinémie, la confusion et la dyspnée, l'administration concomitante de ces agents avec PROLEUKIN peut limiter l'efficacité antitumorale de PROLEUKIN et doit, par conséquent, être évitée.

Produits de contraste

Réactions indésirables à retardement des produits de contraste iodés : Une analyse de la littérature a révélé que 12,6 % (plage entre 11 et 28 %) des 501 patients traités par divers régimes à base d'interleukine-2, auxquels on avait ensuite administré des produits de contraste iodés, manifestaient des réactions indésirables aiguës atypiques. Les symptômes apparaissaient en général dans les quelques heures (le plus souvent d'une à quatre heures) après l'administration des produits de contraste. Ces réactions comprennent fièvre, frissons, nausées, vomissements, prurit, éruption cutanée, diarrhée, hypotension, œdème et oligurie. Certains cliniciens ont remarqué que ces réactions ressemblent aux effets secondaires immédiats provoqués par l'administration d'interleukine-2; on ignore toutefois la cause des réactions indésirables aux produits de contraste suivant un traitement par interleukine-2. On a remarqué que la plupart de ces incidents se produisaient lorsque des produits de contraste étaient administrés dans les quatre semaines qui suivaient la dernière prise d'interleukine-2. Ces incidents ont également été signalés lorsque les produits de contraste étaient utilisés plusieurs mois après le traitement à base d'interleukine-2.

Produits médicaux entraînant des effets hépatotoxiques, néphrotoxiques, myélotoxiques ou cardiotoxiques

L'administration de médicaments ayant des effets néphrotoxiques (par exemple des aminosides, de l'indométhacine), myélotoxiques (par exemple une chimiothérapie cytotoxique), cardiotoxiques (par exemple la doxorubicine) ou hépatotoxiques (par exemple le méthotrexate ou l'asparaginase), en concomitance avec PROLEUKIN peut accroître la toxicité dans ces systèmes d'organe. Ces produits

doivent être employés avec prudence, et les systèmes en question doivent faire l'objet d'une observation et d'une surveillance étroites (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La sécurité et l'efficacité de PROLEUKIN en combinaison avec des antinéoplasiques n'ont pas été établies (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

De plus, l'insuffisance rénale et hépatique secondaire au traitement par PROLEUKIN peut retarder l'élimination des médicaments concomitants et augmenter le risque des effets indésirables de ces médicaments.

Produits médicaux à action générale

PROLEUKIN peut affecter la fonction nerveuse centrale. Par conséquent, des interactions peuvent se produire suite à l'administration concomitante de médicaments psychotropes tels que narcotiques, analgésiques, antiémétiques, sédatifs et tranquillisants (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Agents antihypertenseurs

Les inhibiteurs B-adrénergiques et autres antihypertenseurs peuvent exacerber l'hypotension que l'on remarque avec PROLEUKIN.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Il a été démontré que la PROLEUKIN (aldesleukine), un analogue de l'interleukine-2 humaine produit par la technologie de l'ADN recombinant, possède les activités biologiques de l'interleukine-2 humaine native. La PROLEUKIN présente une activité antitumorale ; le mécanisme exact par lequel la PROLEUKIN exerce son activité antitumorale chez les animaux et les humains est inconnu. Des études *in vitro* réalisées sur des lignées cellulaires humaines démontrent les propriétés immunorégulatrices de la PROLEUKIN, y compris a) l'augmentation de la mitogenèse des lymphocytes et la stimulation de la croissance à long terme des lignées cellulaires dépendantes de l'interleukine-2 humaine ; b) l'augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes ; c) l'induction de l'activité des cellules tueuses (activées par les lymphocytes (LAK) et naturelles (NK)) ; et d) l'induction de la production d'interféron gamma.

10.2 Pharmacodynamie

L'activité biologique *in vitro* de la molécule non recombinante native a été reproduite avec PROLEUKIN.

Le pouvoir biologique de PROLEUKIN est déterminé par dosage biologique de la prolifération lymphocytaire et s'exprime en unités internationales (UI), tel qu'il est établi par le NIBSC (matériel de référence recombinant), selon la Première norme internationale de l'Organisation mondiale de la santé pour l'interleukine 2 humaine. La relation entre pouvoir et masse protéique est la suivante :

$$18 \text{ millions } (18 \times 10^6) \text{ UI de PROLEUKIN} = 1,1 \text{ mg de protéine}$$

L'administration *in vivo* de PROLEUKIN chez les animaux et les humains entraîne de multiples effets immunologiques liés à la dose. Ces effets comprennent l'activation de l'immunité cellulaire avec lymphocytose, éosinophilie et thrombocytopénie importantes, et la production de cytokines, dont le facteur de nécrose des tumeurs, IL-1 et l'interféron gamma. Les études *in vivo* sur des modèles de tumeur murine ont démontré une inhibition de la croissance de la tumeur.

Pharmacologie chez les animaux

Les premières études menées chez l'animal ont révélé que l'administration d'interleukine-2 à faibles doses (pouvant atteindre plusieurs milliers d'unités Cetus par jour) par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou sous-cutanée avait peu d'effet sur les modèles murins de tumeur. Toutefois, l'injection d'interleukine-2 à doses élevées (jusqu'à concurrence de 300 000 unités Cetus par jour) à des souris présentant des métastases pulmonaires confirmées a eu un puissant effet antitumoral. Dans ce modèle, l'efficacité du traitement par l'interleukine-2 était plus grande lorsque la tumeur était bien établie plutôt que récemment implantée.

Des modèles animaux ont permis l'étude de doses et de schémas posologiques divers. D'après les résultats obtenus, l'administration d'interleukine-2 sous forme de bolus trois fois par jour ou de perfusion continue sur 24 heures offrait une efficacité supérieure à celle d'un bolus à la dose maximale tolérée 1 fois par jour. En conclusion, il est plus efficace d'administrer l'interleukine-2 en perfusion continue sur une longue période chez les tumeurs à croissance lente, tandis que l'administration de fortes doses peu de temps après la provocation tumorale donne de meilleurs résultats chez les tumeurs immunogènes à croissance rapide.

En plus de son immunogénicité, plusieurs caractéristiques de la tumeur telles que sa charge, son siège et son potentiel métastatique, agissent sur l'efficacité antitumorale de l'interleukine-2.

Le concept de l'immunothérapie adoptive a été largement étudié sur des modèles de tumeur murine. Des données produites par les *National Institutes of Health* (NIH) des États-Unis ont permis de comparer directement les effets d'un traitement par les cellules LAK (cellules tueuses activées-par la lymphokine) seules ou en association avec l'interleukine-2. Les cellules LAK seules n'ont pas fait régresser les métastases pulmonaires, tandis que l'interleukine-2 seule en a réduit modérément. Toutefois, la combinaison de cellules LAK et d'interleukine-2 a provoqué une réduction métastatique significative. Des résultats comparables ont été obtenus dans d'autres études à l'aide d'un modèle de tumeur péritonéale.

D'autres études ont été menées chez la souris afin de déterminer si la diminution de la masse tumorale ou la réduction du nombre de métastases prolongeait de façon significative la survie. Les résultats démontrent qu'il existe une corrélation entre l'efficacité thérapeutique de l'interleukine-2 seule ou en association avec des cellules LAK, et la prolongation de la survie.

Pharmacologie clinique

Le profil pharmacocinétique de PROLEUKIN (aldesleukine) se caractérise par des concentrations plasmatiques élevées suite à une perfusion intraveineuse de courte durée, une distribution rapide aux espaces extravasculaire et extracellulaire et par élimination rénale, avec peu ou aucune protéine bioactive excrétée dans les urines. Chez les sujets humains, la demi-vie de distribution et la demi-vie d'élimination sont respectivement de 13 et 85 minutes. On a observé une troisième phase de clairance, plus lente, chez l'animal de laboratoire. Le taux de clairance relativement rapide de l'interleukine-2 a donné lieu à des schémas posologiques se caractérisant par une administration sous forme de bolus fréquents de médicament ou de perfusions.

PROLEUKIN est éliminée de l'organisme en majeure partie (80 à 90 %) par métabolisme en aminoacides dans les cellules qui tapissent le tube proximal contourné des reins. Il apparaît que les protéines accèdent à ce tube par infiltration directe au travers de la membrane glomérulaire de la capsule de Bowman, ainsi que par une extraction péritubulaire des artérioles efférentes qui entourent le tube proximal. Il est possible que ce double mécanisme d'accès au tube proximal permette le schéma normal d'élimination de l'interleukine-2 chez les patients qui ont une toxicité rénale avec des valeurs de créatinine sérique entre 1,5 et 3 mg/dL. Le peu de données dont on dispose permet de croire que la créatinine sérique supérieure à 3 mg/dL puisse avoir une corrélation avec une demi-vie d'élimination prolongée.

Dans les études cliniques, PROLEUKIN a été diluée dans 5 % de dextrose pour injection, USP (D5W), D5W contenant 0,1 % de sérum-albumine humaine (SAH) ou 5 % de SAH. Les études pharmacocinétiques montrent qu'on retrouve des quantités plus élevées du médicament bioactif dans la circulation d'animaux dont les doses contiennent du SAH dans une solution saline normale. Des études précliniques sur l'efficacité sur un modèle murin d'une tumeur n'indiquent aucune différence, que les doses aient été diluées dans 5 % de SAH dans une solution salée normale ou dans 0,1 % de SAH dans D5W. Toutefois, il semblerait qu'il n'y ait aucune différence du taux de réponses objectives ou du taux de mortalité en cours d'étude entre les groupes de patients recevant PROLEUKIN diluée de différentes façons.

10.3 Pharmacocinétique

PROLEUKIN existe sous forme de microagrégats biologiquement actifs, liés de manière non covalente, dont la taille moyenne est de 27 molécules d'interleukine-2 recombinante. L'agent solubilisant, le dodécylsulfate de sodium, peut avoir un effet sur les propriétés cinétiques de ce produit.

Absorption et distribution

Les études au cours desquelles PROLEUKIN a été injectée par voie intraveineuse à des moutons et à des humains ont montré qu'une fois la perfusion terminée, environ 30 % de la dose administrée est détectable dans le plasma. Ceci concorde avec les études faites sur les rats à l'aide de PROLEUKIN

radio-marquée qui démontrent une capture rapide (< 1 minute) de la quasi-totalité du marqueur dans les poumons, le foie, les reins et la rate.

Le profil pharmacocinétique de PROLEUKIN se caractérise par des concentrations plasmatiques élevées suite à une perfusion intraveineuse de courte durée, une distribution rapide dans l'espace extravasculaire et par élimination rénale, avec peu à aucune protéine bioactive excrétée dans les urines.

Métabolisme et élimination

Les courbes de demi-vie sérique (T 1/2) de PROLEUKIN restant dans le plasma sont tirées d'études conduites sur 52 patients atteints d'un cancer, après qu'ils ont reçu une perfusion intraveineuse de 5 minutes. Les études ont montré que chez ces patients, le temps de distribution et d'élimination de T 1/2 était respectivement de 13 et 85 minutes.

Le taux de clairance relativement rapide de PROLEUKIN a conduit à des schémas posologiques caractérisés par des perfusions fréquentes et de courte durée. Les taux sériques observés sont proportionnels à la dose de PROLEUKIN.

Après la distribution initiale rapide dans les organes, la voie de clairance principale de PROLEUKIN en circulation est le rein. Chez les humains et les animaux, l'élimination de PROLEUKIN se fait par filtration glomérulaire et par extraction péritubulaire dans le rein. Il est possible que ce double mécanisme de livraison de PROLEUKIN au tube proximal soit responsable de la préservation de la clairance chez les patients dont les valeurs de créatinine sérique sont en hausse. Plus de 80 % de la quantité PROLEUKIN qui est distribuée au plasma, éliminée de la circulation et délivrée aux reins se métabolise en acide aminé dans les cellules qui tapissent les tubes contournés proximaux. Chez les humains, le taux de clairance moyen des patients cancéreux est de 268 mL/mn.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT DES DÉCHETS

Conserver les fioles de lyophilisat PROLEUKIN dans le réfrigérateur entre 2° et 8° C. Éviter toute exposition à la chaleur et à la lumière. PROLEUKIN ne contient aucun agent de conservation. La fiole est à usage unique et toute portion non utilisée doit être jetée conformément aux exigences locales d'élimination des déchets pharmaceutiques. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption imprimée sur la fiole.

Le produit reconstitué ou dilué PROLEUKIN est stable pendant 48 heures au réfrigérateur ou à température ambiante, de 2° à 25° C. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Aldesleukine

Nom chimique :

125-L-sérine-2-133-interleukine-2 humaine 2-133-interleukine-2 humaine, 125-L-serine-Des-alanyl-1, sérine-125 interleukine-2 humaine

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La formule moléculaire de l'aldesleukine dérivée de la séquence de 132 acides aminés en considérant la liaison disulfidique entre Cys57 et Cys104 est $C_{690}H_{1113}N_{177}O_{203}S_6$.

La masse moléculaire relative de l'aldesleukine calculée à partir de la formule moléculaire est de 15328,67 Da. La masse moléculaire déterminée par spectrométrie de masse à ionisation par électronébulisation est de 15329 Da.

Formule de structure : L'aldesleukine est constituée d'une seule chaîne peptidique.

Figure 4-1 Séquence d'acides aminés de l'IL-2 humaine native (haut) et de l'aldesleukine (bas)

Figure 4-1	Amino acid sequence alignment of native human IL-2 (top) and aldesleukin (bottom)	
	AlaProThrSerSerSerThrLysLysThrGlnLeuGlnLeuGluHisLeuLeuLeuAsp	20
	<u>Pro</u> ThrSerSerSerThrLysLysThrGlnLeuGlnLeuGluHisLeuLeuLeuAsp	
	LeuGlnMetIleLeuAsnGlyIleAsnAsnTyrLysAsnProLysLeuThrArgMetLeu	40
	LeuGlnMetIleLeuAsnGlyIleAsnAsnTyrLysAsnProLysLeuThrArgMetLeu	
	ThrPheLysPheTyrMetProLysLysAlaThrGluLeuLysHisLeuGlnCysLeuGlu	60
	ThrPheLysPheTyrMetProLysLysAlaThrGluLeuLysHisLeuGlnCysLeuGlu	
	GluGluLeuLysProLeuGluGluValLeuAsnLeuAlaGlnSerLysAsnPheHisLeu	80
	GluGluLeuLysProLeuGluGluValLeuAsnLeuAlaGlnSerLysAsnPheHisLeu	
	ArgProArgAspLeuIleSerAsnIleAsnValIleValLeuGluLeuLysGlySerGlu	100
	ArgProArgAspLeuIleSerAsnIleAsnValIleValLeuGluLeuLysGlySerGlu	
	ThrThrPheMetCysGluTyrAlaAspGluThrAlaThrIleValGluPheLeuAsnArg	120
	ThrThrPheMetCysGluTyrAlaAspGluThrAlaThrIleValGluPheLeuAsnArg	
	TrpIleThrPheCysGlnSerIleIleSerThrLeuThr	133
	TrpIleThrPhe <u>Ser</u> GlnSerIleIleSerThrLeuThr	

Differences between native human IL-2 and aldesleukin are shown in bold underlined font

- N-terminal alanine deleted
- Cysteine substituted with serine at amino acid position 125

Les différences entre l'IL-2 native et l'aldesleukine sont indiquées en caractères gras soulignés :

- Alanine N-terminale supprimée
- Cystéine substituée par une sérine en position d'acide aminé 125

Propriétés physicochimiques : L'aldesleukine est présentée sous forme de poudre lyophilisée stérile, blanche à blanc cassé, sans agent de conservation. La solution d'aldesleukine est claire et incolore à légèrement jaune, avec un pH de 7,2 à 7,8.

Norme pharmaceutique : Norme reconnue

Caractéristiques du produit :

L'aldesleukine, un dérivé de l'interleukine-2 (IL-2) humaine, est une lymphokine biosynthétique ayant une activité de modulation immunitaire et antinéoplasique. Elle est produite par la technologie de l'ADN recombinante utilisant une souche d'*Escherichia coli* génétiquement modifiée contenant un analogue du gène de l'interleukine-2 humaine. L'aldesleukine diffère de l'interleukine-2 native sous plusieurs aspects :

- La molécule n'est pas glycosylée (étant dérivée d'*E. coli*)
- L'alanine N-terminale a été supprimée
- La sérine a été remplacée par la cystéine à la position 125 de l'acide aminé

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Deux cent cinquante-cinq patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique ont été traités par agent unique PROLEUKIN au cours de 7 études cliniques menées dans 21 établissements. Deux cent soixante-dix patients atteints d'un mélanome malin métastatique ont été traités par agent unique PROLEUKIN au cours de 8 études cliniques menées dans 22 établissements. Pour pouvoir prendre part à ces études, les patients devaient avoir un IF égal à 0 ou 1 tel que le définit le ECOG et une fonction d'organe normale définie par une épreuve d'effort cardiaque, des examens de la fonction respiratoire et un taux de créatinine $\leq 1,5$ mg/dL. Les patients avec des métastases cérébrales, des infections actives, allogreffes d'organes et des maladies exigeant un traitement à base de stéroïde avaient été exclus des études.

Avant de s'inscrire aux études sur le cancer des cellules rénales et sur le mélanome malin métastatique, les patients présentaient une progression de la maladie après des traitements antérieurs. La majorité (96 %) des patients avaient déjà subi une résection chirurgicale de leurs lésions primaires, une dissection des ganglions lymphatiques ou une zone de rechute.

PROLEUKIN a été administrée par perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 8 heures pendant un maximum de 5 jours (14 doses maximum). Le traitement a été suspendu du 6^e au 14^e jour inclusivement, puis le schéma posologique a été répété pendant un maximum de 5 jours du 15^e au 19^e jour (14 doses maximum). Ces deux cycles ont constitué un cycle de traitement. Durant le cycle de traitement, les patients pouvaient recevoir un maximum de 28 doses. En fait, plus de 90 % des patients n'ont pas reçu toutes les doses. Les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique ont reçu une moyenne de 20 à 28 doses prévues de PROLEUKIN. Les patients souffrant d'un mélanome malin métastatique ont reçu une moyenne de 18 à 28 doses prévues de PROLEUKIN durant le premier cycle de traitement. Les doses ont été suspendues en raison de toxicités spécifiques

(voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

14.2 Résultats de l'étude

Dans les études sur le cancer des cellules rénales (n=255), une réponse objective a été observée chez 37 (15%) patients, avec 17 (7%) de réponses complètes et 20 (8%) de réponses partielles. L'intervalle de confiance à 95% pour la réponse objective était de 11 à 20%. Le début de la régression tumorale a été observé dès 4 semaines après la fin du premier traitement, et dans certains cas, la régression tumorale s'est poursuivie jusqu'à 12 mois après le début du traitement. La durée médiane de la réponse pour tous les patients ayant répondu au traitement est de 54 mois (3 à 131+ mois). La durée médiane pour les patients ayant une réponse complète n'a pas encore été observée et pour les patients ayant une réponse partielle était de 20 mois. Douze patients ayant obtenu une réponse complète et six patients ayant obtenu une réponse partielle avaient des réponses en cours au moment du dernier contact. La médiane de survie sans progression pour tous les patients ayant répondu au traitement était de 55 mois. Des réponses ont été observées à la fois dans des sites pulmonaires et non pulmonaires (par exemple, le foie, les ganglions lymphatiques, les occurrences du lit rénal et les tissus mous). Sur les 37 patients ayant répondu, 12 patients présentant des lésions individuelles volumineuses (plus grande lésion > 25 cm²) et 22 patients présentant une charge tumorale cumulative importante (total > 26 cm²) ont obtenu des réponses.

Dans les études sur le mélanome malin métastatique (n=270), une réponse objective a été observée chez 43 (16%) patients, avec 17 (6%) réponses complètes et 26 (10%) réponses partielles. L'intervalle de confiance à 95 % pour la réponse objective était de 12 % à 21 %. La durée médiane de la réponse pour tous les patients ayant répondu était de 9 mois (1 à 122+ mois); la durée médiane des réponses complètes objectives n'a pas été observée et la durée médiane de la réponse partielle était de 6 mois. Dix patients ayant obtenu une réponse complète et trois patients ayant obtenu une réponse partielle avaient des réponses en cours au moment du dernier contact. La médiane de survie sans progression pour les 43 patients ayant répondu au traitement était de 13 mois. Les réponses chez les patients atteints de MM métastatique ont été observées dans des sites viscéraux et non viscéraux (par exemple, poumon, foie, ganglion lymphatique, tissu mou, surrénale, sous-cutané). Parmi les 43 patients ayant répondu au traitement, 14 patients présentant des lésions individuelles volumineuses (plus grande lésion > 25 cm²) et 21 patients présentant une charge tumorale cumulative importante (total > 25 cm²) ont obtenu des réponses.

Tableau 7 : DONNÉES SUR LA RÉPONSE CLINIQUE À PROLEUKINE

	ADÉNOCARCINOME RÉNAL MÉTASTATIQUE		MÉLANOME MALIN MÉTASTATIQUE	
	Nombre de patients répondeurs (taux de réponse)	Durée de réponse moyenne en mois (plage)	Nombre de patients répondeurs (taux de réponse)	Durée de réponse moyenne en mois (plage)
PRC	17 (7 %)	80+† (7 à 131+)	17 (6 %)	59+† (3 à 122+)
PRP	20 (8 %)	20 (3 à 126+)	26 (10 %)	6 (1 à 111+)
PRP+PRC	37 (15 %)	54 (3 à 131+)	43 (16 %)	9 (1 à 122+)

PRC : patients répondeurs complets

PRP : patients répondeurs partiels

Le signe (+) signifie « en cours »

† La durée médiane n'est pas encore observée; une valeur prudente est donnée, elle représente la durée de réponse moyenne minimale.

14.4 Immunogénicité

Cinquante-sept des 77 (74 %) patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique traités avec un régime de PROLEUKIN administrée toutes les 8 heures et 33 des 50 (66 %) patients atteints d'un mélanome malin métastatique traités avec une variété de régime intraveineux ont développé de faibles titres d'anticorps anti-PROLEUKIN non neutralisants. Des anticorps neutralisants n'ont pas été détectés dans ce groupe de patients, mais ont été détectés chez 1/106 (< 1 %) des patients recevant PROLEUKIN par voie intraveineuse au moyen d'une grande variété de schémas et de doses. On ignore la significativité clinique des anticorps anti-PROLEUKIN.

La comparaison de l'incidence des anticorps entre les études ou les produits peut être trompeuse en raison des différences de types, de sensibilités et/ou de spécificités des dosages utilisés.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

PROLEUKIN (aldesleukine) a été évaluée dans le cadre d'études précliniques de toxicologie qui ont été réalisées essentiellement chez le rat, mais aussi chez la souris, le lapin et le mouton. Chez le rat, une série d'études de toxicité aiguë et subaiguë a été menée en vue d'évaluer l'innocuité de PROLEUKIN. Les études chez le mouton ont été réalisées dans le but précis d'évaluer les effets cardiovasculaires de PROLEUKIN. Des travaux récents ont été entrepris chez le rat afin d'évaluer l'effet résultant de la dilution de PROLEUKIN dans 5 % de dextrose pour injection, USP (D5W), contenant 0,1 % de sérum-albumine humaine (SAH) sur le profil toxicologique, et pour évaluer la toxicité de la protéine obtenue par précipitation, qui entre dans la composition du produit.

Toxicité aiguë et toxicité de doses répétées

Lors d'une étude de toxicité aiguë menée chez le rat, une dose unique de 12,5 mg/kg de PROLEUKIN administrée par voie intraveineuse ne s'est pas révélée létale, ni toxique. Chez le rat, le lapin et/ou le mouton, l'administration de doses répétées de PROLEUKIN dans le cadre d'études d'une durée variant entre 5 et 11 jours a produit des données conformes à celles qu'on observe chez l'être humain. Les signes de toxicité relevés étaient notamment l'hépatotoxicité, l'inflammation interstitielle des poumons, la baisse du taux de sérum-albumine, l'anémie et la thrombocytopénie. Sur le plan toxicologique, les observations faites ont été considérées comme étant une extension des propriétés pharmacologiques du produit et décrites en ces termes : leucocytose, lymphocytose, éosinophilie, hématopoïèse extramédullaire, hépatosplénomégalie et hyperplasie lymphoïde. Chez le mouton, une hypotension due à une diminution de la résistance périphérique, de la fièvre et une lymphocytopénie ont été observées. Ces effets étaient généralement réversibles lorsque prenait fin l'administration du médicament.

Chez le rat, des études comportant l'administration de doses répétées ont indiqué que la dose maximale tolérée de PROLEUKIN était d'environ 1,0 mg/kg/jour (18×10^6 UI/kg/jour).

Cancérogénicité :

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le potentiel mutagène ou carcinogène de PROLEUKIN, compte tenu de son usage prévu dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique ou du mélanome malin métastatique, deux affections potentiellement mortelles.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets de PROLEUKIN sur la fécondité, développement embryofœtal et le développement prénatal et postnatal. Comme on ne connaît pas les effets de PROLEUKIN sur la fécondité masculine ou féminine, l'emploi de PROLEUKIN chez les personnes fécondes n'est recommandé que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques. PROLEUKIN a été administrée par injection intraveineuse à des rates gravides durant l'organogenèse (entre le 6^e et le 15^e jour de la gestation) à raison de 0,5 à 2,0 mg/kg. Une toxicité maternelle a été observée à toutes les doses, mais aucun signe de tératogénicité n'a été relevé.

Prises ensemble, ces données indiquent que PROLEUKIN entraîne une toxicité par extension de ses effets pharmacologiques. Lorsque l'administration du médicament cessait, la toxicité pour l'organe cible disparaissait systématiquement.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPROLEUKIN®

Adesleukine en poudre lyophilisée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PROLEUKIN** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PROLEUKIN**.

Pourquoi utilise-t-on PROLEUKIN ?

On utilise PROLEUKIN pour traiter :

- Un type de cancer du rein chez les adultes (âgés de plus de 18 ans) lorsque le cancer s'est propagé (également appelé carcinome métastatique des cellules rénales).
- Un type de cancer de la peau chez les adultes (âgés de plus de 18 ans) lorsque le cancer s'est propagé (également appelé mélanome malin métastatique).

Comment agit PROLEUKIN ?

PROLEUKIN stimule le système immunitaire et aide l'organisme à produire certains types de cellules du système immunitaire qui attaquent et tuent les cellules cancéreuses.

Votre organisme produit naturellement une protéine importante appelée interleukine-2 (IL-2) qui fait partie du système immunitaire. L'IL-2 active certains globules blancs (appelés lymphocytes) pour aider le système immunitaire à lutter contre les maladies et les infections. PROLEUKIN est une protéine synthétique qui ressemble beaucoup à l'IL-2 naturelle et donne à votre système immunitaire davantage d'IL-2 pour l'aider à repérer et à tuer les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de PROLEUKIN ?

Ingrédients médicinaux : aldesleukine

Ingrédients non médicinaux : Hydrogénophosphate disodique dihydraté, mannitol, dodécylsulfate de sodium et dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

PROLEUKIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

22 millions d'unités internationales par fiole de poudre lyophilisée.

Ne prenez pas PROLEUKIN si :

- vous êtes allergique à l'aldesleukine ou à tout autre ingrédient contenu dans PROLEUKIN.
- vous avez subi une épreuve d'effort cardiaque ou une épreuve de fonction pulmonaire anormale.
- vous avez reçu une greffe d'organe.
- vous avez présenté l'un de ces effets secondaires lors d'un traitement antérieur par PROLEUKIN :

- rythme cardiaque rapide et anormal pendant plus longtemps que d'habitude
- rythme cardiaque anormal et difficile à contrôler
- douleur thoracique
- accumulation de liquide dans la poche entourant le cœur
- nécessité d'un tube respiratoire pendant plus de 72 heures
- mauvaise fonction rénale et nécessité d'une dialyse pendant plus de 72 heures
- coma ou problèmes de santé mentale (délires, confusion mentale ou changements de personnalité) pendant plus de 48 heures
- crises tonico-cloniques qui sont répétitives ou difficiles à contrôler
- déchirure ou blocage de l'intestin
- saignements dans l'estomac ou les intestins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PROLEUKIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de problèmes pulmonaires ou de difficultés respiratoires.
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques et de maladies des vaisseaux sanguins (appelées syndrome de fuite capillaire).
- vous avez des antécédents de problèmes pulmonaires ou de difficultés respiratoires.
- vous avez des antécédents de maladies du sang, comme une faible quantité de cellules sanguines saines dans votre organisme.
- vous avez des antécédents de diabète.
- vous avez des antécédents de maladie hépatique ou rénale.
- vous souffrez de l'une des maladies auto-immunes suivantes : maladie de Crohn, sclérodermie, thyroïdite, arthrite inflammatoire, diabète sucré, myasthénie oculo-bulbaire, glomérulonéphrite IgA à croissants, cholécystite, vascularite cérébrale, syndrome de Stevens-Johnson et pemphigoïde bulleuse.
- vous avez des antécédents de problèmes de glande thyroïde.
- vous avez reçu une greffe d'organe.
- vous avez des antécédents d'infections. Toute infection bactérienne existante doit être traitée avant le début du traitement. Les patients portant un cathéter central à demeure sont particulièrement exposés au risque d'infection.
- vous avez des antécédents de maladies du système nerveux, telles que : délires, somnolence, évanouissements, difficultés d'élocution, cécité, perte de contrôle des bras et des jambes, anxiété, confusion mentale, convulsions et coma.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Autres mises en garde dont il faut être au courant :

- PROLEUKIN peut entraîner une modification de certaines substances chimiques dans le sang et des dommages aux organes, notamment aux reins (syndrome de lyse tumorale).
- PROLEUKIN peut affecter votre capacité à conduire et à manipuler des machines.
- Vous devez utiliser les méthodes de contraception les plus efficaces pendant le traitement.

- Votre médecin peut effectuer des tests avant et pendant votre traitement par PROLEUKIN. Des analyses de sang peuvent être effectuées pour tester vos cellules sanguines, vos électrolytes, votre taux de glycémie dans le sang et votre fonction rénale et hépatique. Les signes vitaux (y compris la température, le pouls, la pression artérielle et la fréquence respiratoire), le poids et l'absorption et l'évacuation des liquides peuvent être surveillés quotidiennement. La fonction pulmonaire et la fonction cardiaque doivent être surveillées.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de la médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec PROLEUKIN :

- d'autres médicaments anticancéreux
- stéroïdes
- agents de contraste pour l'imagerie médicale
- des médicaments connus pour causer des dommages au foie, aux reins, à la moelle osseuse ou au cœur
- des médicaments pour traiter les problèmes de santé mentale
- les médicaments pour la tension artérielle

Comment prendre PROLEUKIN :

Un professionnel de la santé vous administrera PROLEUKIN dans un établissement de soins.

Dose habituelle :

En règle générale, on administre PROLEUKIN sous forme de perfusion intraveineuse pendant 15 minutes toutes les 8 heures pendant 5 jours avec un maximum de 14 doses. Après 9 jours de repos, une autre série de 14 doses peut être administrée sur 5 jours pour un maximum de 28 doses par cycle de traitement. Après au moins 7 semaines de repos, il peut être nécessaire de répéter le plan de traitement de 28 doses en fonction de la réponse au cycle de traitement précédent.

Surdosage :

La prise de PROLEUKIN plus souvent que nécessaire peut entraîner l'apparition plus rapide de ses effets secondaires.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PROLEUKIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Votre professionnel de la santé vous administrera votre traitement et établira un schéma posologique adapté à votre cas. Si vous pensez avoir oublié une dose, demandez immédiatement à votre médecin ou à votre professionnel de santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PROLEUKIN ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez avoir en prenant PROLEUKIN. Si vous ressentez un quelconque effet secondaire qui n'est pas répertorié ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

L'utilisation de PROLEUKIN peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants de PROLEUKIN sont la fièvre, les frissons, les tremblements, les démangeaisons et les maux d'estomac. Votre professionnel de la santé travaillera avec vous pour prendre en charge ces effets secondaires.

Les patients utilisant ce médicament peuvent présenter des effets secondaires graves. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- signes d'infection comme la fièvre et les frissons
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- saignements excessifs
- rythme cardiaque irréguliers
- tension artérielle anormale
- essoufflement
- délires
- somnolence
- évanouissements
- difficultés d'élocution
- difficultés de la vue
- perte de contrôle dans les bras et les jambes
- anxiété
- confusion mentale
- convulsions
- gonflement des jambes ou des chevilles
- douleur à l'estomac ou à la poitrine
- diminution des mictions
- nausées ou vomissements
- jaunissement des yeux et de la peau
- diarrhée
- lésions rénales
- formation anormale de caillots sanguins (trouble de la coagulation)
- modifications des résultats des tests :
 - diminution du nombre de plaquettes sanguines
 - augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang
 - augmentation du taux de créatinine dans le sang

Les effets négatifs sur la santé sont courants, souvent graves et parfois mortels, même pour les patients dont les fonctions cardiaques, pulmonaires, hépatiques et cérébrales sont normales. Demandez à votre médecin s'il vous est permis de prendre PROLEUKIN.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour entraver vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la marche à suivre pour faire une déclaration en ligne, par la poste, ou par télécopieur; OU
- En téléphonant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver les fioles de lyophilisat PROLEUKIN dans un réfrigérateur entre 2° et 8° C. Éviter l'exposition à la chaleur et à la lumière. PROLEUKIN ne contient aucun agent de conservation. La fiole est à usage unique et toute portion non utilisée doit être jetée conformément aux exigences locales d'élimination des déchets pharmaceutiques.

Il ne faut pas dépasser la date de péremption imprimée sur la fiole.

PROLEUKIN reconstitué ou dilué est stable jusqu'à 48 heures à des températures réfrigérées et ambiantes, de 2 à 25° C. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PROLEUKIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant lovance.com ou peut être obtenu en composant le 1-833-215-7566.

Le présent dépliant a été rédigé par lovance Biotherapeutics Manufacturing, LLC.

Dernière révision : Le 09 juillet 2025