

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrPROLEUKIN®**  
(aldesleukine)

Interleukine-2  
Poudre lyophilisée  
22 millions UI /flacon

Modificateur de la réponse biologique

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval, Québec H9S 1A9

Date d'approbation:  
25 juillet 2018

Numéro de contrôle : 217665

PROLEUKIN® est une marque déposée de Novartis Pharma Canada inc.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Pharmacodynamie**

PROLEUKIN<sup>®</sup> (aldesleukine) est analogue à l'interleukine-2 humaine, et elle est produite par technologie d'ADN recombinant, elle possède une activité biologique analogue à celle de l'interleukine-2 native humaine. PROLEUKIN possède un pouvoir antitumoral, on ignore par quel mécanisme précis PROLEUKIN exerce son pouvoir antitumoral chez les animaux et chez les humains. Des études *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines démontrent les propriétés immunorégulatoires de PROLEUKIN, incluant: a) une mitogénèse accrue des lymphocytes et stimulation d'une croissance à long terme des lignées cellulaires humaines dépendantes de l'interleukine-2; b) une lymphocytotoxicité plus poussée; c) une induction de l'activité des cellules tueuses dites LAK (lymphokine activated killer) et NK (natural killer); et, d) l'induction de la production d'interféron gamma.

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.

### **Pharmacocinétique**

PROLEUKIN se compose de micro-agrégats biologiquement actifs, à liaisons non covalentes, dont la taille moyenne est de 27 molécules d'interleukine-2 recombinante. L'agent de solubilité, le dodécylsulfate de sodium, peut avoir un effet sur les propriétés cinétiques de ce produit.

### **Absorption et distribution**

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

Les études au cours desquelles PROLEUKIN a été injectée par IV à des moutons et 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.

### **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 IV 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 du 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.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

PROLEUKIN (aldesleukine) est indiquée pour le traitement d'adultes (de 18 ans ou plus) atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique. PROLEUKIN est indiquée pour le traitement d'adultes (de 18 ans ou plus) atteints d'un mélanome malin métastatique.

Parmi les 255 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, une réponse objective fut observée chez 37 des patients (15 %), avec 17 (7 %) patients répondeurs complets (PRC) et 20 (8 %) patients répondeurs partiels (PRP). Parmi les 270 patients atteints d'un mélanome malin métastatique, une réponse objective fut observée chez 43 des patients (16 %), avec 17 (6 %) patients répondeurs complets et 26 (10 %) patients répondeurs partiels. Avant de prendre part à ces études, les patients avaient vu leur maladie progresser après avoir suivi des thérapies antérieures. Une majorité des patients (96 %) avaient déjà subi une résection chirurgicale de leur lésion primaire, un curage ganglionnaire ou montré une zone de récurrence.

Il est obligatoire de bien choisir les patients avant d'administrer PROLEUKIN. Voir les sections **CONTRE-INDICATIONS**, **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.

À ce jour, l'évaluation des études cliniques révèle que les patients ayant un indice fonctionnel (IF) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) plus favorable, c'est-à-dire égal à 0, au début du traitement répondent mieux à PROLEUKIN, ils ont un taux de réponse plus élevé et une toxicité plus faible (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). C'est pourquoi l'évaluation de l'indice fonctionnel doit être incluse lors de la sélection des patients pour le traitement. L'expérience avec des patients ayant un indice fonctionnel ECOG > 1 est limitée.

**Tableau 1 Réponse clinique à PROLEUKIN par état d'indice fonctionnel (IF) ECOG**

PRÉTRAITEMENT	ADÉNOCARCINOME RÉNAL MÉTASTATIQUE		MÉLANOME MALIN MÉTASTATIQUE	
	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

## **CONTRE-INDICATIONS**

PROLEUKIN (aldesleukine) est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité à l'interleukine-2 ou tout autre composant entrant dans la composition de PROLEUKIN.

Les patients qui obtiennent des résultats anormaux à l'épreuve d'effort au thallium ou aux examens de la fonction respiratoire et ceux qui ont des allogreffes d'organe ne doivent pas être traités avec PROLEUKIN. De plus, une réadministration de PROLEUKIN est contre-indiquée chez les patients qui ont manifesté les toxicités suivantes lors d'une première cure :

- Tachycardie ventriculaire prolongée ( $\geq 5$  battements)
- Troubles du rythme cardiaque non maîtrisés ou ne répondant pas
- Douleur thoracique récurrente accompagnée de modifications 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

## **MISES EN GARDE**

PROLEUKIN (aldesleukine) ne doit être administrée qu'à des patients ayant été bien informés, dans un cadre hospitalier, sous la surveillance d'un médecin qualifié et rompu au traitement du cancer par agents thérapeutiques. Une unité de soins intensifs et des spécialistes compétents en médecine cardio-pulmonaire ou en soins intensifs doivent être disponibles.

En raison des effets indésirables graves qui accompagnent généralement le traitement par PROLEUKIN aux posologies recommandées, une évaluation clinique approfondie doit être effectuée pour identifier les patients qui ont d'importantes insuffisances cardiaques, pulmonaires, rénales, hépatiques ou du système nerveux central (SNC) car PROLEUKIN est contre-indiquée chez ces patients (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Le traitement par PROLEUKIN doit être réservé aux patients dont les fonctions pulmonaire et cardiaque sont normales d'après les résultats de l'épreuve au thallium et les examens de la fonction respiratoire. Il faut faire preuve d'une extrême prudence chez les patients avec des résultats normaux à l'épreuve au thallium et aux examens de la fonction respiratoire qui ont des antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire.

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.

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification de la dose**).

### **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.

### **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.

### **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 obtenues par I.R.M. 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.

## **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.**

## **Syndrome de lyse tumorale**

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.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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.

### **Syndrome de fuite capillaire**

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 H<sub>2</sub>O. Il se peut qu'il faille employer d'importantes quantités de liquides IV 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'étude 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 experts cliniciens 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification de la dose**). 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 PaO<sub>2</sub> 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.

### **Administration de médicament**

L'administration de PROLEUKIN entraîne des effets secondaires tels que fièvre, frissons, raideurs, prurits 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 partie intitulée **EFFETS INDÉSIRABLES**.

### **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 **PRÉCAUTIONS, Tests de laboratoire**).

### **Insuffisance hépatique et rénale**

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 **PRÉCAUTIONS, Intéactions médicamenteuses**).

### **Recommandations à l'égard de la surveillance et du traitement**

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 prise à la suite d'une évaluation globale du patient.

### **Effets sur le système nerveux central**

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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Maladie auto-immune**

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 **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.

### **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 pulmonaires

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 ( $FEV_1 > 2$  litres ou  $\geq 75$  % 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.

### **Conduite automobile 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 **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.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **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 cis-platinum, 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 fièvre, insuffisance rénale, hyperbilirubinémie, confusion et 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, manifestèrent 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, nausée, vomissement, 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 médicinaux 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 les sections **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**). La sécurité et l'efficacité de PROLEUKIN en combinaison avec des antinéoplasiques n'ont pas été établies (voir les sections **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 médicinaux 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 les sections **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

### **Agents antihypotenseurs**

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

### **Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fécondité**

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le potentiel carcinogénique ou mutagénique de PROLEUKIN.

### **Populations particulières**

#### **Insuffisance hépatique et rénale**

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 les sections **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS, Tests de laboratoire**).

#### **Femmes aptes à procréer et contraception chez les hommes et les femmes**

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

#### **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 IV à des doses 2,1 à 36 fois supérieures à la dose humaine durant la période critique de l'organogénèse. 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 **TOXICOLOGIE, Fertilité, développement embryofœtal et développement prénatal et postnatal**).

#### **Femmes qui allaitent**

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.

#### **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 **TOXICOLOGIE, Fertilité, développement embryofœtal et développement prénatal et postnatal**).

### **Pédiatrie**

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **Gériatrie**

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.

### **Prise en charge**

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'H<sub>2</sub> 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.

## **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).

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 injectées.

**Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez plus de 1% des patients (n=525)**

Organe	% de patients	Organe	% de patients
<b>Manifestations générales</b>		<b>Troubles métaboliques et nutritionnels (suite)</b>	
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
Douleur thoracique	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
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	<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>	
Douleur au point d'injection	1	Arthralgie	4
Candidose	1	Myalgie	4
Douleur pelvienne	1	Faiblesse musculaire	1
État de choc	1	<b>Troubles du système nerveux et psychiatriques</b>	
<b>Troubles cardiaques et vasculaires</b>		Confusion	34
Hypotension	71	Somnolence	22
Tachycardie	23	Anxiété	12
Vasodilatation	13	Vertiges	11
Tachycardie supraventriculaire	12	Insomnie	8
Trouble cardiovasculaire <sup>a</sup>	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 de la parole	3

<b>Organe</b>	<b>% de patients</b>	<b>Organe</b>	<b>% de patients</b>
<b>Troubles cardiaques et vasculaires (suite)</b>		<b>Troubles du système nerveux et psychiatriques (suite)</b>	
Hémorragie	2	Rêves anormaux	2
Syncope	2	Coma	2
Arythmie auriculaire	1	Hypesthésie	2
Flutter auriculaire	1	Psychose	2
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	<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
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
<b>Troubles gastrointestinaux</b>		Insuffisance rénale	1
Diarrhée	67	Fonction rénale anormale	1
Vomissements	50	Trouble des tubules rénaux	1
Nausées	35	Œdème scrotal	1
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	<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Sécheresse buccale	6	Dyspnée	43
Méléna	6	Trouble pulmonaire <sup>b</sup>	24
Constipation	4	Trouble respiratoire <sup>c</sup>	11
Dyspepsie	4	Augmentation de la toux	11
Ulcérations buccales	3	Rhinite	10

Organe	% de patients	Organe	% de patients
<b>Troubles gastrointestinaux (suite)</b>		<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (suite)</b>	
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
<b>Affections du système lymphatique ou sanguin</b>		Sinusite	1
Thrombocytopénie	37	Altération de la voix	1
Anémie	29	<b>Troubles de la peau ou des tissus cutanés</b>	
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 tromboplastine	2	Urticaire	2
Élévation de la prothrombine	1	Alopécie	1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		Éruption maculopapuleuse	1
Bilirubinémie	40	Dermatite bulleuse	1
Élévation de la créatinine	33	<b>Troubles sensoriels</b>	
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

<sup>a</sup> Trouble cardiovasculaire : fluctuations de la pression artérielle, modifications électrocardiographies asymptomatiques, insuffisance cardiaque congestive.

<sup>b</sup> Trouble pulmonaire : observations physiques associées à une congestion pulmonaire, râle et ronchus.

<sup>c</sup> 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 IV), 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 3 Effets indésirables mettant en danger la vie du patient (stade IV) (n=525)**

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

<sup>a</sup> Trouble cardiovasculaire : oscillations tensionnelles.

<sup>b</sup> Trouble de la coagulation : coagulopathie intravasculaire.

<sup>c</sup> Trouble respiratoire : SDRA, insuffisance respiratoire, intubation.

Les effets indésirables mettant en danger la vie du patient (stade IV) 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, trouble gastrointestinal, 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, 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.

Parmi ces 1 800 patients, les incidents suivants qui furent mortels ou entraînèrent 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.

#### **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants**

**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, delirium, 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 : Paralyisie

#### **Troubles généraux et réactions au point d'administration**

Très fréquent : Fatigue

#### **Pharmacovigilance**

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, myocardiopathie, tamponnade cardiaque, endocardite mortelle, hypertension, épanchement péricardique;

**Troubles endocriens :** 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 du 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 utilisé chez les patients porteurs du VIH.

### **Syndrome de fuite capillaire**

Des cas d'arythmie cardiaque (supraventriculaire et ventriculaire), d'angor, 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 les sections **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

### **Graves manifestations d'éosinophilie**

Durant le traitement, la plupart des patients ont eu une lymphocytopenie 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 **MISES EN GARDE**). 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 **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 staphylococquiques dans les études sur PROLEUKIN a été associée à l'utilisation d'une antibiothérapie qui inclut l'utilisation de l'oxacilline, de la nafcilline, de la ciprofloxacine ou de la vancomycine. L'hydroxyzine ou la diphenhydramine 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 dans ce paragraphe, le médecin devra consulter la monographie du produit utilisé.**

### **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 d'IV développèrent 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 IV au moyen d'une grande variété de schémas et de doses. On ignore la significativité clinique des anticorps anti-PROLEUKIN.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D' UN SURDOSAGE**

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

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 administration IV de dexaméthasone, qui peut entraîner une perte des effets thérapeutiques de PROLEUKIN. **REMARQUE : Avant d'utiliser tout produit mentionné dans ce paragraphe, le médecin devra consulter la monographie du produit utilisé.**

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée**

Le régime de traitement recommandé pour PROLEUKIN (aldesleukine) est administré par perfusion IV de 15 minutes toutes les 8 heures. Avant de débiter le traitement, revoir soigneusement les sections **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**, **CONTRE-INDICATIONS**, **MISES EN GARDE**, **PRÉCAUTIONS** et **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.

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 la cure consiste en deux cycles de traitement de cinq 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 cure, tant que les doses sont tolérées. Durant les études cliniques, les doses furent souvent suspendues pour des raisons de toxicité (voir les sections **PHARMACOLOGIE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose**). Les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique et traités avec ce schéma reçurent une moyenne de 20 doses sur les 28 doses prévues au cours de la première cure. Les patients souffrant d'un mélanome malin métastatique reçurent une moyenne de 18 doses durant la première cure.

### **Réadministration**

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

**Un nouveau traitement avec PROLEUKIN est contre-indiqué chez les patients qui développent les toxicités suivantes :**

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

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

<b>Organe</b>	<b>Suspendre la dose en cas de :</b>	<b>Les doses peuvent être reprises si</b>
<b>Manifestations cardiovasculaires</b>	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 et de plus en plus de vasopresseurs	TA systolique $\geq 90$ mm Hg et l'administration exigés de vasopresseurs se stabilise ou diminue
	Toute modification de l'ECG compatible 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
<b>Manifestations respiratoires</b>	Saturation en O <sub>2</sub> < 94 % à partir de l'air ambiant ou < 90 % avec 2 litres d'O <sub>2</sub> par fourche nasale	Saturation en O <sub>2</sub> > 94 % à partir de l'air ambiant ou > 90 % avec 2 litres d'O <sub>2</sub> par fourche nasale
<b>Manifestations</b>	Changement d'humeur incluant	Disparition des changements

<b>neuropsychiques</b>	confusion ou agitation modérée	d'humeur
<b>Manifestations générales</b>	Syndrome septicémique, le sujet est cliniquement instable	Syndrome septicémique résolu, le sujet est cliniquement stable et l'infection sous traitement
<b>Troubles génito-urinaires</b>	Créatinine sérique > 4,5 mg/dL ou créatinine sérique $\geq$ 4 mg/dL en présence d'une surcharge volumique importante, acidose ou hyperkalémie Oligurie persistante, débit urinaire < 10 mL/heure pendant 16 à 24 heures avec élévation de la créatinine sérique	Créatinine sérique < 4 mg/dL et état électrolytique et hydrique stable Débit urinaire > 10 mL/heure avec baisse de la créatinine sérique > 1,5 mg/dL ou retour à la créatinine normale
<b>Troubles digestifs</b>	Signes d'insuffisance hépatique, y compris encéphalopathie, augmentations d'ascites, douleur au foie, hypoglycémie. Sang occulte dans les selles régulièrement > 3-4+	Les signes d'insuffisance hépatique ont entièrement disparu Absence de sang occulte dans les selles
<b>Dermatologique</b>	Eczéma bulleux ou aggravation d'une affection cutanée pré-existante (éviter tout traitement local à base de stéroïde)	Toute manifestation d'eczéma bulleux a disparu

Arrêter complètement le traitement pour cette cure. Prévoir de commencer une nouvelle cure, si elle est justifiée, 7 semaines au moins après disparition des effets indésirables et sortie d'hôpital.

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

PROLEUKIN (aldesleukine), l'interleukine-2 humaine recombinante est une protéine fortement purifiée d'un poids moléculaire proche de 15 300 daltons. Son nom chimique est des-alanyl-1, sérine 125-interleukine-2 humaine. PROLEUKIN, une lymphokine, est produite par technologie d'ADN recombinant sur souche d'E. coli dans laquelle se trouve un analogue du gène de l'interleukine-2 humaine. Des techniques de génie génétique ont été utilisées pour modifier le gène de l'interleukine-2 humaine pour obtenir un clone d'expressivité codé pour l'interleukine-2 humaine modifiée. Cette forme recombinante diffère de l'interleukine-2 native par : a) absence de glycosylation (production par la souche d'E coli; b) absence d'alanine N-terminale (perte du codon pour l'alanine durant la procédure de génie génétique); c) la substitution de la cystéine en position 125 par la sérine; ceci a été obtenu en manipulant le site spécifique durant la procédure de génie génétique et d) l'état d'agrégation de PROLEUKIN sera vraisemblablement différent de celui de l'interleukine-2 native.

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'O.M.S. pour l'interleukine 2 humaine. La relation entre pouvoir et masse protéique est la suivante :

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

### **Composition**

PROLEUKIN se présente sous flacon de lyophilisat stérile, blanc ou blanc cassé, à usage unique destiné à être administré par perfusion IV. Après reconstitution avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparation injectable, USP (Pharmacopée des États-Unis), chaque mL contient 18 millions UI (1,1 mg) de PROLEUKIN, 50 mg de mannitol et 0.19 mg de dodécylsulfate de sodium tamponné avec environ 0.19 mg de phosphate de sodium monobasique et 1.12 mg de phosphate de sodium dibasique à un pH de 7,5 (allant de 7,2 à 7,8). Le procédé de fabrication de PROLEUKIN implique la fermentation dans un milieu défini contenant du chlorhydrate de tétracycline. La présence de cet antibiotique n'est pas décelable dans le produit fini. PROLEUKIN ne contient aucun conservateur dans le produit fini

### **Stabilité et conservation**

Conservé les flacons de lyophilisat PROLEUKIN dans le réfrigérateur entre 2° et 8° C. Éviter toute exposition à la chaleur et à la lumière.

Le produit reconstitué ou dilué PROLEUKIN est stable pendant 48 heures au réfrigérateur ou à température ambiante, 2° à 25° C.

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur le flacon. **REMARQUE :** Ce produit ne contient aucun conservateur.

### **Reconstitution**

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

1. PROLEUKIN est un lyophilisat stérile, blanc ou blanc cassé, sans conservateur, prévu pour être administré par perfusion IV après reconstitution et dilution. **CHAQUE FLACON CONTIENT 22 MILLIONS UI (1,3 MG) DE PROLEUKIN ET DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ DANS DES CONDITIONS ASEPTIQUES AVEC 1,2 ML D'EAU STÉRILE POUR PRÉPARATION INJECTABLE, USP. UNE FOIS RECONSTITUÉ COMME INDIQUÉ, CHAQUE ML CONTIENT 18 MILLIONS UI (1,1 MG) DE PROLEUKIN.** La solution obtenue doit être un liquide clair, transparent ou légèrement jaunâtre. Le flacon est prévu pour un usage unique et il faut veiller à jeter toute portion inutilisée du produit.
2. Au cours de la reconstitution, on doit diriger l'eau stérile pour préparation injectable, USP, au contact de la paroi interne du flacon, 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 préparation injectable, USP (sans conservateur) doit être diluée dans des conditions aseptiques dans 50 mL de 5 % de dextrose pour préparation injectable, USP (D5W) 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 D5W.

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 flacons de verre et des poches en plastique (chlorure de polyvinyle) pendant les essais cliniques, il est recommandé de choisir les poches en plastique comme récipient de dilution; en effet, des études expérimentales ont indiqué qu'on obtenait une délivrance du médicament plus homogène avec les poches en plastique. On ne doit **pas employer de filtres internes intratubulaires pendant l'administration de PROLEUKIN.**
5. Avant et après reconstitution et 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.
6. Il faut éviter de reconstituer ou de diluer le lyophilisat avec de l'eau bactériostatique pour préparation injectable, USP, ou 0,9 % de chlorure de sodium pour préparation injectable, USP en raison de l'hyperagréabilité qui en résulte. PROLEUKIN ne doit pas être mélangée dans un même récipient avec d'autres médicaments.
7. Avant de commencer l'administration, inspecter visuellement, chaque fois que la solution et le flacon le permettent, les produits pharmaceutiques parentéraux pour déceler d'éventuelles particules ou décolorations.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

PROLEUKIN (aldesleukine) est fournie sous forme de lyophilisat stérile, blanc ou blanc cassé, sans conservateur. Chaque flacon à usage unique contient 22 millions UI (1,3 mg) et est destiné à une administration par injection IV. Une fois reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparation injectable, USP, chaque mL contient 18 millions UI (1,1 mg) de PROLEUKIN. Jeter toute portion non utilisée.

## **PHARMACOLOGIE**

L'activité biologique variée de l'interleukine-2 suggère un emploi possible comme agent thérapeutique contre le cancer : a) l'interleukine-2 est un facteur de croissance des lymphocytes T; b) elle déclenche l'activité cytolytique des cellules lymphoïdes *in vivo*; c) et elle peut mobiliser d'autres cellules lymphoïdes au siège de la tumeur.

### **Pharmacologie non clinique**

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 de tumeur murine. 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 3 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 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 IV 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 périrubulaire 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 suggère 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 préparation injectable, 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 de la BAH dans une solution saline normale. Des études précliniques sur l'efficacité sur un modèle de tumeur murine n'indiquent aucune différence, que les doses aient été diluées dans 5 % de BAH dans une solution salée normale ou dans 0,1 % de BAH 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.

### **Études cliniques**

Deux cent cinquante-cinq patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique furent traités par agent unique PROLEUKIN au cours de 7 études cliniques conduites dans 21 établissements. Deux cent soixante-dix patients atteints d'un mélanome malin métastatique furent traités par agent unique PROLEUKIN au cours de 8 études cliniques conduites 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 furent exclus des études.

PROLEUKIN a été administré par perfusion IV de 15 minutes toutes les 8 heures pendant un maximum de 5 jours (14 doses maximum). Le traitement fut suspendu du 6e au 14e jour inclusivement, puis le schéma posologique fut répété pendant un maximum de 5 jours du 15e au 19e jour (14 doses maximum). Ces deux cycles ont constitué une cure. Durant une cure, 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 reçurent une moyenne de 20 à 28 doses prévues de PROLEUKIN. Les patients souffrant d'un mélanome malin métastatique reçurent une moyenne de 18 à 28 doses prévues de PROLEUKIN durant la première cure. Les doses furent suspendues en raison de toxicités spécifiques (voir les sections

**EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification de la dose).**

Parmi les 255 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, une réponse objective fut observée chez 37 des patients (15 %), avec 17 (7 %) patients répondeurs complets (PRC) et 20 (8 %) patients répondeurs partiels (PRP). L'intervalle de confiance de 95 % pour la réponse objective fut compris entre 11 % et 20 %. On a pu observer un début de régression tumorale dès les 4 semaines suivant la fin de la première cure et, dans certains cas, la régression a continué jusqu'à 12 mois après le début du traitement. La durée moyenne des réponses de tous les patients qui ont répondu est de 54 mois (3 à + de 131 mois). La durée moyenne des réponses complètes objectives n'a pas été observée et pour la réponse partielle, elle fut de 20 mois. Douze des patients qui avaient atteint une réponse complète et six de ceux qui avaient atteint une réponse partielle avaient des réponses en cours au moment de la dernière visite. La survie moyenne sans progression pour tous les patients répondeurs fut de 55 mois. Les réponses furent observées sur les sites pulmonaires et non pulmonaires (par ex. foie, ganglion lymphatique, phénomènes de lit rénaux et tissu mou). Sur les 37 patients répondeurs, 12 patients avec de grosses lésions individuelles (la lésion la plus grande étant  $\geq 25 \text{ cm}^2$ ) et 22 patients avec un grand nombre de tumeurs cumulatives (total  $\geq 25 \text{ cm}^2$ ) ont eu des réponses.

Parmi les 270 patients atteints d'un mélanome malin métastatique, une réponse objective fut observée chez 43 des patients (16 %), avec 17 (6 %) patients répondeurs complets et 26 (10 %) patients répondeurs partiels. L'intervalle de confiance de 95 % pour la réponse objective fut compris entre 12 % et 21 %. La durée moyenne de la réponse objective (partielle ou complète) fut de 9 mois (1 à 122+ mois); la durée moyenne des réponses complètes objectives n'a pas été observée et pour la réponse partielle, elle fut de 6 mois. Dix des patients qui avaient atteint une réponse complète et trois de ceux qui avaient atteint une réponse partielle avaient des réponses en cours au moment de la dernière visite. La survie moyenne sans progression pour tous les 43 patients répondeurs fut de 13 mois. Les réponses furent observées sur les sites viscéraux et non viscéraux (par ex. poumon, foie, ganglion lymphatique, tissu mou, surrénal et sous-cutané). Sur les 43 patients répondeurs, 14 patients avec de grosses lésions individuelles (la lésion la plus grande étant  $\geq 25 \text{ cm}^2$ ) et 21 patients avec un grand nombre de tumeurs cumulatives (total  $\geq 26 \text{ cm}^2$ ) ont eu des réponses.

**Tableau 4 Données de réponse clinique à PROLEUKIN**

	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+)

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.

## **TOXICOLOGIE**

PROLEUKIN (aldesleukine) a été évalué 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 préparation injectable, 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 thrombocytopenie. 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, hémato-poïèse extramédullaire, hépatosplénomégalie et hyperplasie lymphoïde. Chez le mouton, une hypotension due à une diminution de la résistance périphérique, de la fièvre et une lymphocytopenie 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 ( $18 \times 10^6$  UI/kg/jour).

### **Mutagenicité et carcinogénicité**

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, 2 affections potentiellement mortelles.

### **Fertilité, développement embryofœtal et développement prénatal et postnatal**

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 administré par injection intraveineuse à des rates gravides durant l'organogenèse (entre le 6<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> 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. 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, 2 affections potentiellement mortelles.

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.

## RÉFÉRENCES

1. Doyle MV, Lee MT, Fong S. Comparison of the biological activities of human recombinant interleukin-2<sub>125</sub> and native interleukin-2. *J Biol Response Mod* 1985;4:96-109.
2. Ralph P, Nakoinz I, Doyle M, et al. Human B and T lymphocyte stimulating properties of interleukin-2 (IL-2) muteins. In: *Immune Regulation By Characterized Polypeptides*. Alan R. Liss, Inc. 1987:453-62.
3. Winkelhake JL and Gauny SS. Human recombinant interleukin-2 as an experimental therapeutic. *Pharmacol Rev* 1990;42:1-28.
4. Rosenberg SA, Mule JJ, Spiess PJ, et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin-2. *J Exp Med* 1985;161:1169-88.
5. Konrad MW, Hemstreet G, Hersh EM, et al. Pharmacokinetics of recombinant interleukin-2 in humans. *Cancer Res* 1990;50:2009-17.
6. Donohue JH and Rosenberg SA. The fate of interleukin-2 after *in vivo* administration. *J Immunol* 1983;130:2203-8.
7. Koths K, Halenbeck R. Pharmacokinetic studies on 35S-labeled recombinant interleukin-2 in mice. In: Sorg C and Schimpl A, eds. *Cellular And Molecular Biology Of Lymphokines*. Academic Press: Orlando, Fl, 1985:779.
8. Gibbons JA, Luo ZP, Hansen ER et al. Quantitation of the renal clearance of interleukin-2 using nephrectomized and ureter ligated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:119-125
9. Bock SN, Lee RE, Fisher B, et al. A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter-related sepsis in patients treated with Immunotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:161-69.
10. Hartman LC, Urba, WJ, Steis RG, et al. Use of prophylactic antibiotics for prevention of intravascular catheter-related infections in interleukin-2-treated patients. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1190-93.
11. Snyderman DR, Sullivan B, Gill M, et al. Nosocomial sepsis associated with interleukin-2. *Ann Intern Med* 1990;112:102-07.
12. Mier JW, Vachino G, Klempner MS, et al. Inhibition of interleukin-2-induced tumor necrosis factor release by dexamethasone: Prevention of an acquired neutrophil chemotaxis defect and differential suppression of interleukin-2-associated side effects. *Blood* 1990;76:1933-40.
13. Choyke PL, Miller DL, Lotze MT, et al. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992;183:111-114.



14. Wang A, Lu S-D, Mark DF. Site-specific mutagenesis of the human interleukin-2 gene: Structure-function analysis of the cysteine residues. *Science* 1984;224:1431-3.
15. Hefeneider SH, Conlon PJ, Henney CS, et al. *in vivo* interleukin-2 administration augments the generation of alloreactive cytolytic T lymphocytes and resident natural killer cells. *J Immunol* 1983;130:222-7.
16. Handa K, Suzuki R, Matsui H, et al. Natural killer (NK) cells as a responder to interleukin-2 (IL-2). II. IL-2 induced interferon-gamma production. *J Immunol* 1983;130:988-92.
17. Mule JJ, Shu S, Schwarz SL, et al. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science* 1984;225:1487-9.
18. Rosenstein M, Yron I, Kaufmann Y, et al. Lymphokine activated killer cells: lysis of fresh syngeneic NK-resistant murine tumor cells by lymphocytes cultured in interleukin-2. *Cancer Res* 1984;44:1946-53.
19. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1485-92.
20. Cheever MA, Greenberg PD, Fefer A, et al. Augmentation of the anti-tumor therapeutic efficacy of long-term cultured T-lymphocytes by *in vivo* administration of purified interleukin-2. *J Exp Med* 1982;155:968-80.
21. Forni G, Giovarelli M, Santoni A. Lymphokine-activated tumor inhibition *in vivo*. 1. The local administration of interleukin-2 triggers nonreactive lymphocytes from tumor-bearing mice to inhibit tumor growth. *J Immunol* 1985;134:1305-11.
22. Donohue JH, Rosenstein M, Change AE, et al. The systemic administration of purified interleukin-2 enhances the ability of sensitized murine lymphocytes to cure a disseminated syngeneic lymphoma. *J Immunol* 1984;132:2123-8.
23. Talmadge JE, Phillips H, Schindler J, et al. Systematic preclinical study on the therapeutic properties of recombinant human interleukin-2 for the treatment of metastatic disease. *Cancer Res* 1987;47:5725-32.
24. Mule JJ, Shu S, Rosenberg SA. The anti-tumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 *in vivo*. *J Immunol* 1985;135:646-52.
25. Ottow RT, Steller EP, Sugarbaker PH, et al. Immunotherapy of intraperitoneal cancer with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells reduces tumor load and prolongs survival in murine models. *Cell Immunol* 1987;104:366-76.
26. Mule JJ, Ettinghausen SE, Spiess PJ, et al. Antitumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant rIL-2 *in vivo*: survival benefit and mechanisms of tumor escape in mice undergoing immunotherapy. *Cancer Res* 1986;46:676-83.

27. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 1989;7:486-498.
28. Schwarzentruer DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunol* 2001;24:287-293.