

## PROLEUKIN - ALDESLEUKINE

### Effets indésirables

D'une manière générale, la fréquence et la gravité des effets indésirables de Proleukin dépendent du mode d'administration, de la dose et du schéma posologique.

La plupart des effets indésirables sont directement liés au produit et peuvent donc disparaître en l'espace de 1 à 2 jours après l'arrêt du traitement. Le taux de décès liés au traitement chez les 255 patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique ayant reçu Proleukin en monothérapie a été de 4 % (11/255). Chez les patients traités par voie sous-cutanée, moins de 1 % sont décédés à la suite d'effets indésirables.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables (tableau 1) doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation avec Proleukin :

Tableau 1

<b>Infections et Infestations</b>	
Fréquent	Infection des voies respiratoires, sepsis
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique*</b>	
Très fréquent	Anémie, thrombocytopénie
Fréquent	Leucopénie, coagulopathie y compris coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie
Peu fréquent	Neutropénie
Rare	Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, fièvre neutropénique
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Rare	Anaphylaxie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Très fréquent	Hypothyroïdie
Fréquent	Hyperthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Acidose, hyperglycémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, déshydratation
Peu fréquent	Hypoglycémie
Rare	Diabète sucré
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent	Anxiété, confusion, dépression, insomnie
Fréquent	Irritabilité, agitation, hallucinations
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence
Fréquent	Neuropathie, syncope, troubles de la parole, perte du goût, léthargie
Peu fréquent	Coma, convulsions, paralysie, myasthénie
Fréquence indéterminée	Hémorragie intracrânienne/cérébrale, accident vasculaire cérébral, leuco-encéphalopathie (voir informations supplémentaires sous le tableau)
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	Conjonctivite
Rare	Atteinte du nerf optique y compris névrite optique
<b>Affections cardiaques</b>	
Très fréquent	Tachycardie, arythmie, douleurs thoraciques
Fréquent	Cyanose, changements transitoires de l'ECG, ischémie myocardique, palpitations, troubles cardiovasculaires y compris insuffisance cardiaque
Peu fréquent	Myocardite, cardiomyopathie, arrêt cardiaque, épanchement péricardique
Rare	Hypokinésie ventriculaire
Fréquence indéterminée	Tamponnade
<b>Affections vasculaires</b>	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Phlébite, hypertension
Peu fréquent	Thrombose, thrombophlébite, hémorragie

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Dyspnée, toux
Fréquent	Cœdème pulmonaire, épanchement pleural, hypoxie, hémoptysie, épistaxis, congestion nasale, rhinite
Rare	Embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausées avec ou sans vomissements ; diarrhées ; stomatite
Fréquent	Dysphagie, dyspepsie, constipation, saignements gastro-intestinaux y compris hémorragie rectale, hématoméso, ascite, chéilite, gastrite
Peu fréquent	Pancréatite, occlusion intestinale, perforation gastro-intestinale incluant une nécrose/gangrène
Rare	Activation d'une phase de quiescence de la maladie de Crohn
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques, élévation des phosphatases alcalines, augmentation de la lactico-déshydrogénase, hyperbilirubinémie, hépatomégalie ou hépatosplénomégalie
Rare	Cholécystite, insuffisance hépatique avec issue mortelle
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Erythème et rash, dermatite exfoliative, prurit, transpiration
Fréquent	Alopécie, urticaire
Peu fréquent	Vitiligo, œdème de Quincke
Rare	Eruption vésico-bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Myalgie, arthralgie
Peu fréquent	Myopathie, myosite
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Très fréquent	Oligurie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
Fréquent	Hématurie, insuffisance rénale, anurie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Réactions au site d'injection*, douleur au site d'injection*, inflammation au site d'injection*, fièvre avec ou sans frissons, malaise, asthénie et fatigue, douleur, œdème, prise de poids, perte de poids
Fréquent	Inflammation d'une muqueuse ; nodule au site d'injection ; hypothermie
Rare	Nécrose au site d'injection

Remarques :

\* La fréquence des réactions au site d'injection, des douleurs et des inflammations est moins importante en cas d'administration par perfusion intraveineuse continue.

### Leucoencéphalopathie

Il y a eu de rares cas de leucoencéphalopathie associés à Proleukin dans la littérature, la plupart du temps chez des patients traités pour une infection par le VIH. Dans certains cas, d'autres facteurs de risque tels que les infections opportunistes, l'administration concomitante d'interférons ainsi que des séances répétées de chimiothérapie ont pu prédisposer ces patients à de tels événements.

### Syndrome de fuite capillaire

Des arythmies cardiaques (supraventriculaire et ventriculaire), angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire nécessitant une intubation, des saignements gastro-intestinaux, infarctus mésentérique, insuffisance rénale, œdème et des perturbations de l'état mental peuvent être associés avec le syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4). La fréquence et la sévérité du syndrome de fuite capillaire sont moins importantes par administration sous-cutanée que par perfusion intraveineuse continue.

### Eosinophilies sévères

Pendant le traitement, on observe généralement une lymphopénie et une éosinophilie, avec une lymphocytose rebond dans les 24 à 48 heures suivant le traitement. Cela pourrait être lié au mécanisme antitumoral de Proleukin. Des manifestations sévères d'éosinophilie ont été rapportées, incluant des infiltrations éosinophiliques des tissus cardiaque et pulmonaire.

### Vascularites cérébrales

Des vascularites cérébrales, isolées ou associées à d'autres effets ont été rapportées. Des vascularites cutanées leucocytoclastiques d'hypersensibilité ont été rapportées. Certains de ces cas ont répondu aux corticoïdes.

### Effets indésirables avec un traitement simultané par interféron alfa

Les effets indésirables suivants ont rarement été rapportés en association avec un traitement simultané d'interféron alfa : glomérulonéphrite à IgA, myasthénie grave oculo-bulbaire, arthrite inflammatoire, thyroïdite, pemphigus bulleux, rhabdomyolyse et syndrome de Stevens-Johnson.

Rhabdomyolyse sévère et atteinte du myocarde, incluant infarctus du myocarde, myocardite et hypokinésie ventriculaire, semblent augmentées chez les patients traités par Proleukin par voie intraveineuse et par interféron alfa de façon concomitante.

### Infections bactériennes

Des infections bactériennes ou l'exacerbation d'infections bactériennes, y compris septicémie, endocardite bactérienne, thrombophlébite septique, péritonite, pneumonie et infection locale au niveau du cathéter ont été rapportées essentiellement après administration intraveineuse.