

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for aldesleukin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Hvad angår influenzalignende symptomer, er der kumulativt rapporteret om 3 tilfælde med en plausibel tidsmæssig sammenhæng og positiv rechallenge (symptomerne kom igen ved reeksponering), og i 55 tilfælde kunne en årsagssammenhæng ikke udelukkes. Udvikling af influenzalignende symptomer forekommer sandsynligt i betragtning af aldesleukins immunmodulerende effekt. I kliniske studier er der i henhold til puljede data vedrørende onkologiske indikationer rapporteret om influenzalignende symptomer hos 2,2 % af patienterne. Influenzalignende symptomer bør medtages i produktresuméets oversigt over bivirkninger med hyppigheden "almindelig".

Hvad angår hyponatriæmi, kunne en årsagssammenhæng, kumulativt set, ikke udelukkes i 27 tilfælde, og i 32 tilfælde ansås forekomsten af hyponatriæmi for at være relateret til aldesleukin i forbindelse med andre indberettede IL-2-toksiciteter, hvilket peger på en fælles patofysiologisk mekanisme. I kliniske studier er der i henhold til puljede data vedrørende onkologiske indikationer rapporteret om hyponatriæmi hos 3,7 % af patienterne. Hyponatriæmi bør medtages i produktresuméets oversigt over bivirkninger med hyppigheden 'almindelig'.

Hvad angår hypofosfatæmi, kunne en årsagssammenhæng, kumulativt set, ikke udelukkes i 13 tilfælde, og der blev rapporteret om samtidige bivirkninger, hvilket peger på en fælles patofysiologisk mekanisme. I kliniske studier er der i henhold til puljede data vedrørende onkologiske indikationer rapporteret om hypofosfatæmi hos 2,8 % af patienterne. Hypofosfatæmi bør medtages i produktresuméets oversigt over bivirkninger med hyppigheden "almindelig".

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for aldesleukin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder aldesleukin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktresuméet.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelser for produkter, der er omfattet af denne PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende aldesleukin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det eller de nationalt godkendte
lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet" med hyppigheden "almindelig":

influenzalignende symptomer

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Metabolisme og ernæring", begge med hyppigheden "almindelig":

hyponatriæmi

hypofosfatæmi

Indlægsseddel

- Punkt 4 "Bivirkninger"

Almindelige bivirkninger: Feber og hoste med symptomstart efter anvendelse af Proleukin (influenzalignende symptomer)

Almindelige bivirkninger: Lavt niveau af natrium (hyponatriæmi), der kan give symptomer som træthed, forvirring, muskeltrækninger

Almindelige bivirkninger: Lavt niveau af fosfat (hypofosfatæmi), der kan give symptomer som muskelsvaghed.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	3. november 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. januar 2019