

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Aldesleukin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Für grippeähnliche Erkrankung wurden kumulativ drei Fälle mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang und einem erneuten Auftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Einnahme (positive Re-Challenge) gemeldet, und in 55 Fällen konnte ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. Angesichts der immunmodulatorischen Wirkung von Aldesleukin scheint die Entwicklung einer grippeähnlichen Erkrankung wahrscheinlich. In gepoolten Daten aus klinischen Prüfungen, die für onkologische Indikationen vorliegen, wurde grippeähnliche Erkrankung bei 2,2 % der Patienten gemeldet. Grippeähnliche Erkrankung sollte in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) mit der Häufigkeit „häufig“ aufgenommen werden.

Für Hyponatriämie konnte kumulativ in 27 Fällen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden, und in 32 Fällen wurde das Ereignis „Hyponatriämie“ im Zusammenhang mit anderen gemeldeten IL-2-Toxizitäten, die auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus hinweisen, als mit Aldesleukin zusammenhängend eingestuft. In gepoolten Daten aus klinischen Prüfungen, die für onkologische Indikationen vorliegen, wurde Hyponatriämie bei 3,7 % der Patienten gemeldet. Hyponatriämie sollte in die SmPC mit der Häufigkeit „häufig“ aufgenommen werden.

Für Hypophosphatämie konnte kumulativ in 13 Fällen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden, und es wurden gleichzeitig auftretende Ereignisse gemeldet, die auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus hinweisen. In gepoolten Daten aus klinischen Prüfungen, die für onkologische Indikationen vorliegen, wurde Hypophosphatämie bei 2,8 % der Patienten gemeldet. Hypophosphatämie sollte in die SmPC mit der Häufigkeit „häufig“ aufgenommen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Aldesleukin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Aldesleukin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Aldesleukin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „häufig“ hinzuzufügen:

grippeähnliche Erkrankung

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ jeweils mit der Häufigkeit „häufig“ hinzuzufügen:

Hyponatriämie

Hypophosphatämie

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 – „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

Häufig: **Fieber und Husten mit Erkrankungsbeginn nach der Anwendung von Proleukin (grippeähnliche Erkrankung)**

Häufig: **Niedrige Natriumspiegel (Hyponatriämie), die mit Müdigkeit, Verwirrtheit und Muskelzucken einhergehen können**

Häufig: **Niedrige Phosphatspiegel (Hypophosphatämie), die mit Muskelschwäche einhergehen können.**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. November 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Januar 2019