

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para aldesleukina, las conclusiones científicas son las siguientes:

De forma acumulada, se notificaron tres casos de enfermedad de tipo gripal, con una asociación temporal verosímil y una reexposición positiva, y en 55 casos no se pudo descartar una relación causal. La aparición de la enfermedad de tipo gripal parece probable si se tiene en cuenta la acción inmunomoduladora de aldesleukina. En los datos agrupados de los ensayos clínicos disponibles para indicaciones oncológicas, se notificó enfermedad de tipo gripal en el 2,2 % de los pacientes. En ficha técnica o resumen de las características del producto se debe incluir enfermedad de tipo gripal con una frecuencia de «frecuente».

De forma acumulada, para hiponatremia, en 27 casos no se pudo descartar una relación causal y en 32, el acontecimiento de hiponatremia se consideró relacionado con la aldesleukina en el contexto de otros efectos tóxicos notificados de IL-2 que apuntan a un mecanismo fisiopatológico común. En los datos agrupados de los ensayos clínicos disponibles para indicaciones oncológicas, se notificó hiponatremia en el 3,7 % de los pacientes. En FT se debe incluir hiponatremia con una frecuencia de «frecuente».

De forma acumulada, para hipofosfatemia, en 13 casos no se pudo descartar una relación causal y se notificaron acontecimientos simultáneos que apuntan a un mecanismo fisiopatológico común. En los datos agrupados de los ensayos clínicos disponibles para indicaciones oncológicas se notificó hipofosfatemia en el 2,8 % de los pacientes. En FT se debe incluir hipofosfatemia con una frecuencia de «frecuente».

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la aldesleukina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen aldesleukina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen aldesleukina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)>

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración», con una frecuencia de «frecuente»:

enfermedad de tipo gripal

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos del metabolismo y de la nutrición», con una frecuencia de «frecuente»:

hiponatremia

hipofosfatemia

Prospecto

- Sección 4 «Posibles efectos adversos»

Frecuentes: **Fiebre y tos que aparecen tras el uso de Proleukin (enfermedad de tipo gripal)**

Frecuentes: **Niveles bajos de sodio (hiponatremia), que se pueden manifestar en forma de cansancio, confusión, espasmos musculares**

Frecuentes: **Concentraciones bajas de fosfato (hipofosfatemia), que se pueden manifestar en forma de debilidad muscular.**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/11/2018
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/01/2019