

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l' / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'aldesleukine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Pour les symptômes grippaux, trois cas au total ont été signalés avec une association temporelle plausible et un rechallenge positif et, dans 55 cas, une relation de causalité n'a pu être exclue. Le développement des symptômes grippaux semble probable compte tenu de l'action immunomodulatrice d'aldesleukine. D'après les données disponibles issues des essais cliniques poolés portant sur les indications oncologiques, des symptômes grippaux ont été signalés chez 2,2 % des patients. Les symptômes grippaux doivent être inclus dans le résumé des caractéristiques du produit (RPC) comme des effets indésirables «fréquents».

Pour l'hyponatrémie, dans 27 cas au total, une relation causale n'a pu être exclue et, dans 32 cas, la manifestation de l'hyponatrémie a été considérée comme étant liée à l'aldesleukine dans le cadre d'autres toxicités de l'IL-2 rapportés, ce qui semble indiquer un mécanisme physiopathologique commun. D'après les données disponibles issues des essais cliniques poolés portant sur les indications oncologiques, l'hyponatrémie a été rapportée chez 3,7 % des patients. L'hyponatrémie doit être incluse dans le résumé des caractéristiques du produit (RPC) comme un effet indésirable «fréquent».

Pour l'hypophosphatémie, dans 13 cas au total, une relation causale n'a pu être exclue, et des manifestations simultanées ont été rapportées, ce qui semble indiquer un mécanisme physiopathologique commun. D'après les données disponibles issues des essais cliniques poolés portant sur des indications oncologiques, l'hypophosphatémie a été rapportée chez 2,8 % des patients. L'hypophosphatémie doit être incluse dans le résumé des caractéristiques du produit (RPC) comme un effet indésirable «fréquent».

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'aldesleukine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'aldesleukine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'aldesleukine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)>

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant sous la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles généraux et anomalies au site d'administration», avec une fréquence «fréquente»:

symptômes grippaux

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants sous la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles du métabolisme et de la nutrition», les deux avec une fréquence «fréquente»:

hyponatrémie

hypophosphatémie

Notice

- Rubrique 4: «effets indésirables éventuels»

Fréquent: **fièvre et début de toux après l'utilisation de Proleukin (symptômes grippaux)**

Fréquent: **faibles taux de sodium (hyponatrémie) qui peuvent entraîner une fatigue, une confusion et des contractions musculaires**

Fréquent: **faibles taux de phosphate (hypophosphatémie) qui peuvent entraîner une faiblesse musculaire**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	3 novembre 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	2 janvier 2019