

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per aldesleuchina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Per quanto riguarda la malattia simil-influenzale, cumulativamente, sono stati segnalati tre casi con un'associazione temporale plausibile e un rechallenge positivo, mentre in 55 casi non è stato possibile escludere una relazione causale. Lo sviluppo di una malattia simil-influenzale sembra probabile considerata l'azione immunomodulatrice di aldesleuchina. Nei dati raggruppati di sperimentazioni cliniche, disponibili per le indicazioni oncologiche, la malattia simil-influenzale è stata segnalata nel 2,2 % dei pazienti. La malattia simil-influenzale deve essere inclusa nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) con una frequenza "comune".

Per quanto riguarda l'iponatremia, cumulativamente, in 27 casi non è stato possibile escludere una relazione causale e in 32 casi l'evento di iponatremia è stato considerato correlato ad aldesleuchina nel contesto di altre tossicità di IL-2 segnalate che indicano un meccanismo fisiopatologico comune. Nei dati raggruppati di sperimentazioni cliniche, disponibili per le indicazioni oncologiche, l'iponatremia è stata segnalata nel 3,7 % dei pazienti. L'iponatremia deve essere inclusa nell'RCP con una frequenza "comune".

Per quanto riguarda l'ipofosfemia, cumulativamente, in 13 casi non è stato possibile escludere una relazione causale e sono stati segnalati eventi concomitanti che indicano un meccanismo fisiopatologico comune. Nei dati raggruppati di sperimentazioni cliniche, disponibili per le indicazioni oncologiche, l'ipofosfemia è stata segnalata nel 2,8 % dei pazienti. L'ipofosfemia deve essere inclusa nell'RCP con una frequenza "comune".

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione /delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su aldesleuchina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti aldesleuchina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti aldesleuchina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato / dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere inserita nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", con una frequenza "comune":

malattia simil-influenzale

Le seguenti reazioni avverse devono essere inserite nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Disturbi del metabolismo e della nutrizione", entrambe con una frequenza "comune":

iponatremia

ipofosfatemia

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"

Comune: **febbre e tosse con insorgenza in seguito all'uso di Proleukin (malattia simil-influenzale)**

Comune: **livelli bassi di sodio (iponatremia) che possono manifestarsi con stanchezza, confusione, contrazione muscolare**

Comune: **livelli bassi di fosfato (ipofosfatemia) che possono manifestarsi con debolezza muscolare.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 novembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 gennaio 2019