

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor aldesleukine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Voor influenza-achtig ziektebeeld werden cumulatief drie gevallen gemeld met een plausibel temporeel verband en positieve 'rechallenge', en in 55 gevallen kon een causaal verband niet worden uitgesloten. De ontwikkeling van influenza-achtig ziektebeeld lijkt waarschijnlijk gezien de immunomodulerende werking van aldesleukine. In samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken die beschikbaar zijn voor oncologische indicaties, werd influenza-achtig ziektebeeld gemeld bij 2,2% van de patiënten. Influenza-achtig ziektebeeld dient in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) te worden opgenomen met de frequentie "vaak".

Voor hyponatriëmie kon cumulatief in 27 gevallen een causaal verband niet worden uitgesloten en in 32 gevallen werd het optreden van hyponatriëmie geacht verband te houden met aldesleukine in de context van andere gemelde IL-2-toxiciteiten die wijzen op een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme. In samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken die beschikbaar zijn voor oncologische indicaties, werd hyponatriëmie gemeld bij 3,7% van de patiënten. Hyponatriëmie dient in de SPC te worden opgenomen met de frequentie "vaak".

Voor hypofosfatemie kon cumulatief in 13 gevallen een causaal verband niet worden uitgesloten en werden gelijktijdige verschijnselen gemeld die wijzen op een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme. In samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken die beschikbaar zijn voor oncologische indicaties, werd hypofosfatemie gemeld bij 2,8% van de patiënten. Hypofosfatemie dient in de SPC te worden opgenomen met de frequentie "vaak".

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor aldesleukine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) aldesleukine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die aldesleukine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse “Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen” met de frequentie “vaak”:

influenza-achtig ziektebeeld

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse “Voedings- en stofwisselingsstoornissen” met de frequentie “vaak”:

hyponatriëmie

hypofosfatemie

Bijsluiter

- Rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”

Vaak: **Koorts en hoest die optreden na het gebruik van Proleukine (influenza-achtig ziektebeeld)**

Vaak: **Laag natriumgehalte (hyponatriëmie) dat tot uiting kan komen in vermoeidheid, verwardheid en trillende spieren**

Vaak: **Laag fosfaatgehalte (hypofosfatemie) dat tot uiting kan komen in spierzwakte**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 november 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 januari 2019