

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a aldesleucina, as conclusões científicas são as seguintes:

Em relação à doença tipo gripe, cumulativamente, foram notificados três casos com uma associação temporal plausível e reintrodução positiva do medicamento, e em 55 casos não foi possível excluir uma relação causal. O desenvolvimento de doença tipo gripe parece provável tendo em consideração a ação imunomoduladora da aldesleucina. Em dados de ensaios clínicos agrupados disponíveis para indicações oncológicas, a doença tipo gripe foi relatada em 2,2 % dos doentes. A doença tipo gripe deve ser incluída no resumo das características do medicamento (RCM) com uma frequência «frequente».

Em relação à hiponatremia, cumulativamente, em 27 casos não foi possível excluir uma relação causal e em 32 casos a ocorrência de hiponatremia foi considerada como estando relacionada com a aldesleucina no contexto de outras toxicidades da IL-2 relatadas que apontam na direção de um mecanismo patofisiológico comum. Em dados de ensaios clínicos agrupados disponíveis para indicações oncológicas, a hiponatremia foi relatada em 3,7 % dos doentes. A hiponatremia deve ser incluída no RCM com uma frequência «frequente».

Em relação à hipofosfatemia, cumulativamente, em 13 casos não foi possível excluir uma relação causal, tendo sido relatados acontecimentos concomitantes que apontam na direção de um mecanismo patofisiológico comum. Em dados de ensaios clínicos agrupados disponíveis para indicações oncológicas, a hipofosfatemia foi relatada em 2,8 % dos doentes. A hipofosfatemia deve ser incluída no RCM com uma frequência «frequente».

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à aldesleucina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) aldesleucina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm aldesleucina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~resumido~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Perturbações gerais e alterações no local de administração», com uma frequência «frequente»:

doença tipo gripe

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças do metabolismo e da nutrição», ambas com frequência «frequente»:

hiponatremia

hipofosfatemia

Folheto Informativo

- Secção 4 «Efeitos secundários possíveis»

Frequentes: **Febre e tosse com início após a utilização de Proleukin (doença tipo gripe)**

Frequentes: **Níveis baixos de sódio (hiponatremia) que podem causar cansaço, confusão, súbita contração muscular**

Frequentes: **Níveis baixos de fosfato (hipofosfatemia) que podem causar fraqueza muscular.**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de novembro de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de janeiro de 2019