

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för aldesleukin dras följande vetenskapliga slutsatser:

För influensaliknande sjukdom rapporterades sammantaget tre fall med ett troligt tidsmässigt samband och en positiv återinsättning, och i 55 fall kunde ett orsakssamband inte uteslutas. Utveckling av influensaliknande sjukdom verkar trolig med tanke på aldesleukins immunmodulerande verkan. I de samlade kliniska prövningsdata som finns att tillgå för onkologiska indikationer rapporterades influensaliknande sjukdom hos 2,2 procent av patienterna. Influensaliknande sjukdom bör ingå i produktresumén med frekvensen "vanliga".

För hyponatremi kunde ett orsakssamband inte uteslutas i sammantaget 27 fall och i 32 fall ansågs hyponatremi vara relaterad till aldesleukin i samband med andra rapporterade IL-2-toxiciteter, vilket tyder på en gemensam patofysiologisk mekanism. I de samlade kliniska prövningsdata som finns att tillgå för onkologiska indikationer rapporterades hyponatremi hos 3,7 procent av patienterna. Hyponatremi bör ingå i produktresumén med frekvensen "vanliga".

För hypofosfatem i kunde ett orsakssamband inte uteslutas i sammantaget 13 fall, och samtidiga händelser rapporterades vilka tyder på en gemensam patofysiologisk mekanism. I de samlade kliniska prövningsdata som finns att tillgå för onkologiska indikationer rapporterades hypofosfatem i hos 2,8 procent av patienterna. Hypofosfatem i bör ingå i produktresumén med frekvensen "vanliga".

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för aldesleukin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller aldesleukin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller aldesleukin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystem Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället med frekvensen "vanliga":

influensaliknande sjukdom

Följande biverkningar ska läggas till under organsystem Metabolism och nutrition med frekvensen "vanliga":

hyponatremi

hypofosfatemi

Bipacksedel

- Avsnitt 4 "Möjliga biverkningar"

Vanliga: Feber och hosta med debut efter användning av Proleukin (influensaliknande sjukdom)

Vanliga: Låga natriumnivåer (hyponatremi) som kan uppträda med trötthet, förvirring, muskelryckning

Vanliga: Låga fosfatnivåer (hypofosfatemi) som kan uppträda med muskelsvaghet.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 november 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 januari 2019