

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αλδεσλευκίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Για τη γριπώδη συνδρομή, συνολικά, αναφέρθηκαν τρία περιστατικά με εύλογη χρονική συσχέτιση και θετική επαναχορήγηση, ενώ σε 55 περιστατικά δεν μπορούσε να αποκλειστεί η αιτιώδης σχέση. Η εμφάνιση γριπώδους συνδρομής είναι πιθανόν να οφείλεται στην ανοσοτροποιοτική δράση της αλδεσλευκίνης. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα που αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές για ογκολογικές ενδείξεις, γριπώδης συνδρομή αναφέρθηκε για το 2,2% των ασθενών. Η γριπώδης συνδρομή πρέπει να συμπεριληφθεί στην περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) με συχνότητα « συχνή ».

Για την υπονατριαιμία, συνολικά, σε 27 περιστατικά δεν μπορούσε να αποκλειστεί η αιτιώδης σχέση και σε 32 περιστατικά το σύμπτωμα της υπονατριαιμίας θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με την αλδεσλευκίνη υπό το φως άλλων αναφερθέντων περιστατικών τοξικότητας της IL-2 που συνηγορούν υπέρ ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα που αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές για ογκολογικές ενδείξεις, υπονατριαιμία αναφέρθηκε στο 3,7% των ασθενών. Η υπονατριαιμία πρέπει να συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ με συχνότητα « συχνή ».

Για την υποφωσφαταιμία, συνολικά, σε 13 περιστατικά δεν μπορούσε να αποκλειστεί η αιτιώδης σχέση, ενώ αναφέρθηκαν συνοδώς συμβάματα που συνηγορούν υπέρ ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα που αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές για ογκολογικές ενδείξεις, υποφωσφαταιμία αναφέρθηκε στο 2,8% των ασθενών. Η υποφωσφαταιμία πρέπει να συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ με συχνότητα « συχνή ».

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλδεσλευκίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αλδεσλευκίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλδεσλευκίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και οι αιτούντες/κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας « συχνή »:

γριπώδης νόσος

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, αμφότερες με ένδειξη συχνότητας «συχνή»:

υπονατριαιμία

υποφωσφαταιμία

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4 « Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες »

Συχνές: **Πυρετός και βήχας με έναρξη μετά τη χρήση προλευκίνης (γριπώδης συνδρομή)**

Συχνές: **Χαμηλά επίπεδα νατρίου (υπονατριαιμία) που ενδέχεται να εκδηλώνονται με κόπωση, σύγχυση, μυϊκές δεσμιδώσεις**

Συχνές: **Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών (υποφωσφαταιμία) που ενδέχεται να εκδηλώνονται με μυϊκή αδυναμία.**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Νοεμβρίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	2 Ιανουαρίου 2019