

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet aldesleukiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kumulatiivselt on teatatud kolmest gripilaadse haiguse juhust, mille korral esines usutav ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekkimise vahel ning mille korral tekkisid nähud pärast ravi taasalustamist uuesti, ning 55 juhust, mille korral ei saanud põhjuslikku seost ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel välistada. Gripilaadse haiguse teke aldesleukiini kõrvaltoimena näib olevat aldesleukiini immuunmoduleerivat toimet arvestades tõenäoline. Onkoloogilistel näidustustel kasutatava aldesleukiiniga läbi viidud kliiniliste uuringute koondandmetes esines gripilaadset haigust 2,2%-l patsientidest. Gripilaadne haigus tuleb kõrvaltoimena lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse esinemissagedusega „sage“.

Kumulatiivselt 27 hüponatreemia juhu korral ei olnud võimalik välistada põhjuslikku seost ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel ning 32 juhu korral loetihüponatreemiat aldesleukiiniga seotuks võttes arvesse, et selle ravimi kasutajatel on teatatud ka muudest IL-2 toksilisuse juhtudest, mis viitab ühisele patofüsioloogilisele mehhanismile. Onkoloogilistel näidustustel kasutatava aldesleukiiniga läbi viidud kliiniliste uuringute koondandmetes esines hüponatreemiat 3,7%-l patsientidest. Hüponatreemia tuleb kõrvaltoimena lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse esinemissagedusega „sage“.

Kumulatiivselt 13 hüpofosfateemia juhu korral ei olnud võimalik välistada põhjuslikku seost ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel ning teised neil patsientidel samaaegselt teatatud toimed viitavad ühisele patofüsioloogilisele mehhanismile. Onkoloogilistel näidustustel kasutatava aldesleukiiniga läbi viidud kliiniliste uuringute koondandmetes esines hüpofosfateemiat 2,8%-l patsientidest. Hüpofosfateemia tuleb lisada kõrvaltoimena ravimi omaduste kokkuvõttesse esinemissagedusega „sage“.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Aldesleukiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et aldesleukiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele aldesleukiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“ tuleb esinemissagedusega „sage“ lisada järgmine kõrvaltoime:

#### **gripitaoline haigus**

Organsüsteemi klassi „Ainevahetus- ja toitumishäired“ tuleb esinemissagedusega „sage“ lisada järgmised kõrvaltoimed:

#### **hüponatreemia**

#### **hüpofosfateemia**

#### **Pakendi infoleht**

- Lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“

Sage: **Pärast Proleukini kasutamist tekkinud palavik ja köha (gripilaadne haigus)**

Sage: **Madal naatriumisisaldus veres (hüponatreemia), mis võib põhjustada väsimust, segasust ja lihasetõmbusi**

Sage: **Madal fosfaadisisaldus veres (hüpofosfateemia), mis võib põhjustada lihasenõrkust.**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

|                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2018 |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:                                            | 3.11.2018                                                                                                             |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):                                   | 2.1.2019                                                                                                              |