

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията
на разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кармустин имплант, научните заключения са, както следва:

1. Пневмоцефалия:

Кумулативно са установени 51 случая на пневмоцефалия при кармустин имплант. Събирането на въздух в черепа е нормална находка след краниотомия и обикновено е асимптоматично и се абсорбира спонтанно. Трябва да се отбележи, че за 26 от тези 51 случая се съобщава пневмоцефалия с други събития, включващи мозъчен оток (27 съобщения), хемиплегия (10 съобщения), афазия (4 съобщения) и гърчове (7 съобщения). Възможно е появата на пневмоцефалия да води до сериозни НС, поради което не може да се изключи напълно причинно-следствената връзка на пневмоцефалията с употребата на Gliadel. Ето защо се счита за необходимо да се актуализират точки 4.4 и 4.8 от КХП на Gliadel за ЕС с НЛР пневмоцефалия, в категория по честота "нечести", въз основа на данните от интервенционални клинични изпитвания.

2. Изменения в локалните кръвоносни съдове:

Сред 219 съобщения за нежелани събития при кармустин имплант, свързани с кръвоизливи на централната нервна система и мозъчно-съдови инциденти, тринадесет включват информация за съдови изменения. Осем съобщения описват ефекти, възникнали след хирургичната интервенция (съдов спазъм (6), исхемичен инсулт (1), съдова дисекция (1), а останалите пет съобщения описват ефект, който се развива след повече от 6 месеца от хирургичната интервенция (аневризма (2), исхемичен инсулт (2), васкулит (1)). При двата добре документирани случая на аневризма се съобщава за изменена стена на кръвоносен съд, много чуплива в единия случай, и дисекция на интимата във втория случай.

Въз основа на неклинични данни и наличните данни за фармакокинетичните свойства при хора локалното възпаление, дължащо се на кармустин, може да има някои ефекти върху съседни кръвоносни съдове. Това съответства и на няколко клинични препоръки за избягване на имплантирането на кармустин импланти на места, съседни на големи мозъчни съдове.

Ето защо, като се имат предвид сериозността на събитията и наличния набор от данни, се препоръчва да се актуализира точка 4.4 от КХП на Gliadel за ЕС, за да се информират медицинските специалисти за този потенциален риск от изменения в стената на мозъчните кръвоносни съдове, намиращи се в съседство с импланта Gliadel, включително риска от аневризма, което може да допринесе за възникването на мозъчен кръвоизлив или мозъчно-съдови инциденти няколко месеца след имплантиране на Gliadel, и да се препоръча избягване на имплантиране на импланти Gliadel в съседство с големи мозъчни съдове. Освен това се отбелязва, че този потенциален риск може да бъде сведен до минимум, като се избягва имплантиране в съседство с големи мозъчни съдове.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кармустин (имплант) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кармустин (имплант), е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и).

В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи кармустин (имплант), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е **задраскан**):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

Пациентите, които претърпяват краниотомию за гиобластом и имплантиране на GLIADEL Имплант, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на неизвестни усложнения от краниотомията, които включват конвулсии, вътречерепни инфекции, неестествено заздравяване на рани, и мозъчен оток **и пневмоцефалия** (вж. точка 4.8).

...//...

"Описват се изменения на стената на мозъчните кръвоносни съдове, намиращи се в съседство с импланта Gliadel, включително случаи на аневризма, водещи до мозъчно кървене няколко месеца след имплантиране на импланта Gliadel. Трябва да се избягва имплантирането на импланти Gliadel в съседство с големи мозъчни съдове."

- Точка 4.8

Нежеланата реакция „пневмоцефалия“ трябва да се добави в СОК „Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции“ в категория по честота „**нечести**“.

...//...

Следните нежелани събития, които не са изброени в горната таблица, се съобщават при пациенти, лекувани с GLIADEL Имплант във всички проучвания. Изброените събития или са липсвали предоперативно, или са се влошили постоперативно. Не може да се определи дали GLIADEL Имплант причинява тези събития.

Нежелани събития при пациенти, получаващи GLIADEL имплант

Органен клас		Нежелани събития
...//...		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>	<u>Нечести</u>	<u>„пневмоцефалия“</u>
...//...		

„Случаи на събиране на въздух на мястото на импланта, понякога асоциирани с неврологични симптоми (хемиплегия, афазия, гърчове), се съобщават при употребата на Gliadel.“

Листовка

4. Възможни нежелани реакции:

нечести нежелани реакции (между 1 и 10 пациенти на всеки 1000)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

- **Пневмоцефалия (събиране на въздух на мястото на импланта)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	май 2019 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	12 юли 2019 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 септември 2019 г.