

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

1. Pneumocefalus:

Při použití karmustinového implantátu bylo kumulativně nahlášeno 51 případů pneumocefalu. Intrakraniální nahromadění vzduchu je po kraniotomii běžným nálezem, obvykle je asymptomatické, vzduch se spontánně absorbuje. Je však třeba poznamenat, že u 26 z 51 případů byl pneumocefalus hlášen společně s dalšími reakcemi, včetně edému mozku (27 reakcí), hemiplegie (10 reakcí), afázie (4 reakce) a záchvatů (7 reakcí). Nelze vyloučit možnost, že vznik pneumocefalu vede ke vzniku závažných nežádoucích účinků, a není možné zcela vyloučit souvislost mezi vznikem pneumocefalu a použitím léčivého přípravku Gliadel. Z toho důvodu je nezbytné aktualizovat body 4.4 a 4.8 SmPC přípravku Gliadel o nežádoucí účinek pneumocefalus, s frekvencí „méně časté“, která je určena na základě dat z klinických studií.

2. Změny lokálních krevních cév:

Mezi 219 hlášeními nežádoucích účinků souvisejících s krvácením do centrálního nervového systému a cerebrovaskulárními příhodami, které byly zaznamenány při použití karmustinového implantátu, obsahovalo 13 hlášení informace o cévních změnách. Osm hlášení popisuje účinky, které se objevily po operaci (cévní spazmus (6), ischemická cévní mozková příhoda (1), cévní disekce (1)) a zbývajících 5 hlášení popisuje účinky, který se rozvinuly více než 6 měsíců po operaci (aneuryzma (2), ischemická cévní mozková příhoda (2), vaskulitida (1)). U dvou dobře zdokumentovaných případů aneurysmat byly zaznamenány změny stěny cév; v jednom případě byla stěna velmi křehká a ve druhém došlo k disekci intimy.

Na základě neklinických dat a dostupných dat o farmakokinetických vlastnostech u člověka bylo zjištěno, že lokální zánět způsobený karmustinem může mít účinky na krevní cévy v blízkém okolí. Toto zjištění je v souladu s několika klinickými doporučeními vyvarovat se implantaci karmustinového implantátu do míst sousedících s velkými mozkovými cévami.

Vzhledem k závažnosti reakcí a současným důkazům se proto doporučuje aktualizovat bod 4.4 SmPC léčivého přípravku Gliadel s cílem informovat zdravotnické pracovníky o potenciálním riziku změn stěny mozkových cév nacházejících se v blízkosti přípravku Gliadel, včetně rizika aneurysmatu, které může přispět ke vzniku cerebrálního krvácení nebo cerebrovaskulárních příhod několik měsíců po implantaci přípravku Gliadel a doporučit, aby se vyvarovali implantaci přípravku Gliadel do blízkosti velkých mozkových cév. Zamezením implantace přípravku do blízkosti velkých mozkových cév je toto riziko minimalizováno.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se karmustinu (implantátu) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících karmustin (implantát) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR.

Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem karmustinu (implantátu) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Doporučuje se provést následující změny v informacích o přípravku obsahujících léčivou látku karmustin (implantát) (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Má se přidat následující upozornění:

Pacienti, kteří kvůli glioblastomu podstupují kraniotomii a implantaci implantátu přípravku GLIADEL mají být pečlivě sledováni s ohledem na známé komplikace kraniotomie, které zahrnují konvulze, intrakraniální infekce, abnormální hojení ran, ~~a~~ edém mozku **a pneumocefalus** (viz bod 4.8).

...//...

Byly popsány změny stěn mozkových cév, které se nacházejí v blízkosti implantátu přípravku Gliadel, včetně případů aneurysmat, které několik měsíců po implantaci přípravku Gliadel vedou ke krvácení do mozku. Vyvarujte se implantace přípravku Gliadel v místech přiléhajících k velkým mozkovým cévám.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek „pneumocefalus“ se přidá do třídy orgánových systémů „Poranění, otravy a procedurální komplikace“ s frekvencí „méně časté“.

...//...

Následující nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v tabulce výše, byly hlášeny u pacientů léčených implantátem přípravku GLIADEL ve všech studiích. Uvedené nežádoucí účinky buď nebyly předoperačně přítomny, nebo se po operaci zhoršily. To, zda byly tyto nežádoucí účinky způsobeny implantátem přípravku GLIADEL, nelze určit.

Nežádoucí účinky u pacientů, u kterých byl použit implantát přípravku GLIADEL

Třídy orgánových systémů		Nežádoucí účinek
...//...		
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>	<u>méně časté</u>	<u>„pneumocefalus“</u>
...//...		

„Po použití přípravku Gliadel byly hlášeny případy akumulace vzduchu v místě implantátu, někdy spojené s neurologickými příznaky (hemiplegie, afázie, epileptické záchvaty).“

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky:

méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

Poranění, otravy a procedurální komplikace

- **Pneumocefalus (nahromadění vzduchu v místě implantátu)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v květnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. července 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. září 2019