

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

1. Pneumocephalus:

Insgesamt wurden 51 Fälle von Pneumocephalus in Zusammenhang mit Carmustin-Implantaten gefunden. Intrakranielle Luftansammlungen sind ein normaler Befund nach Kraniotomie; sie sind in der Regel asymptomatisch und werden spontan resorbiert. Es ist jedoch zu beachten, dass bei 26 dieser 51 Fälle ein Pneumocephalus in Verbindung mit anderen Ereignissen wie Hirnödemen (27 Berichte), Hemiplegie (10 Berichte), Aphasie (4 Berichte) und Krampfanfällen (7 Berichte) gemeldet wurde. Die Möglichkeit, dass das Auftreten eines Pneumocephalus zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führt, ist nicht von der Hand zu weisen, und es ist nicht möglich, einen Zusammenhang des Pneumocephalus mit Gliadel vollständig auszuschließen. Daher wird es als notwendig erachtet, die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Gliadel für die EU durch Aufnahme der unerwünschten Arzneimittelwirkung Pneumocephalus mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ – basierend auf Daten aus interventionellen klinischen Studien – zu aktualisieren.

2. Lokale Blutgefäßveränderungen:

Von den 219 Berichten über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Blutungen im zentralen Nervensystem und Schlaganfällen, die für Carmustin-Implantate gefunden wurden, enthalten 13 Informationen über Gefäßveränderungen. Acht Berichte beschrieben Wirkungen, die nach der Operation auftraten (Gefäßkrampf (6), ischämischer Schlaganfall (1), Gefäßdissektion (1)), während die restlichen fünf Berichte Auswirkungen beschrieben, die sich mehr als 6 Monate nach der Operation entwickelten (Aneurysma (2), ischämischer Schlaganfall (2), Vaskulitis (1)). Die beiden gut dokumentierten Fälle von Aneurysmen berichteten über Gefäßwandveränderungen, wobei in einem Fall eine sehr brüchige Gefäßwand beschrieben wurde und im anderen Fall eine Dissektion der Intima.

Auf der Grundlage präklinischer Daten und verfügbarer klinischer Daten zu den pharmakokinetischen Eigenschaften kann eine lokale Entzündung durch Carmustin einige Auswirkungen auf benachbarte Blutgefäße haben. Dies steht auch mit mehreren klinischen Empfehlungen im Einklang, die davon abraten, Carmustin-Implantate in unmittelbarer Nähe großer zerebraler Blutgefäße einzusetzen.

In Anbetracht der Schwere der Ereignisse und unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage wird daher empfohlen, Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Gliadel für die EU zu aktualisieren, um Ärzte über das potenzielle Risiko von Gefäßwandveränderungen zerebraler Blutgefäße in der Nähe der Gliadel-Implantate – einschließlich des Risikos eines Aneurysmas, das zum Auftreten von Hirnblutungen oder Schlaganfällen mehrere Monate nach der Gliadel-Implantation führen können – zu informieren und zu empfehlen, das Einsetzen von Gliadel-Implantaten in der Nähe großer Hirngefäße zu vermeiden. Ferner wird darauf hingewiesen, dass dieses potenzielle Risiko minimiert werden kann, wenn eine Implantation in der Nähe großer Hirngefäße vermieden wird.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Carmustin (Implantat) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Carmustin (Implantat) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en).

Sofern weitere Arzneimittel, die Carmustin (Implantat) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

Die folgenden Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die als wirksamen Bestandteil Carmustin-Implantat enthalten, werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Patienten, bei denen wegen maligner Hirntumore eine Kraniotomie erforderlich ist und GLIADEL Implantate eingesetzt werden sollen, müssen hinsichtlich der bekannten Komplikationen bei Schädelöffnungen, darunter Konvulsionen, intrakranielle Infektionen, anormale Wundheilung, ~~und~~ Hirnödemen **und Pneumocephalus** sorgfältig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

...//...

„Veränderungen der Gefäßwände zerebraler Blutgefäße in der Nähe der Gliadel Implantate, einschließlich Fälle von Aneurysma mit daraus resultierenden zerebralen Blutungen mehrere Monate nach dem Einsetzen des Gliadel Implantates, wurden beschrieben. Das Einsetzen von Gliadel Implantaten angrenzend an große zerebrale Blutgefäße ist zu vermeiden.“

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung „Pneumocephalus“ ist unter der Systemorganklasse „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ mit der Häufigkeitsangabe **„gelegentlich“** aufzunehmen.

...//...

Über die folgenden Nebenwirkungen, die in der vorstehenden Tabelle nicht aufgeführt sind, wurde bei den mit GLIADEL Implantat behandelten Patienten in allen Studien berichtet. Diese Nebenwirkungen waren entweder vor der Operation nicht vorhanden oder sie hatten sich in der postoperativen Phase verstärkt. Ob diese durch GLIADEL Implantat hervorgerufen wurden, konnte nicht festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die GLIADEL Implantat erhielten

Organklasse		Unerwünschte Ereignisse
...//...		
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>„Pneumocephalus“</u>
...//...		

„Für Gliadel liegen Berichte über Fälle von Luftansammlung an der Implantationsstelle, manchmal in Verbindung mit neurologischen Symptomen (Hemiplegie, Aphasie, Krampfanfälle), vor.“

Packungsbeilage

4. Mögliche Nebenwirkungen:

Gelegentliche Nebenwirkungen (zwischen 1 und 10 Patienten von 1.000)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

- **Pneumocephalus (Luftansammlung an der Implantationsstelle)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahmen

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. Juli 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. September 2019