

Παράρτημα Ι

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

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

1. Πνευμοκέφαλος:

Αθροιστικά, συγκεντρώθηκαν 51 περιπτώσεις πνευμοκεφάλου για το εμφύτευμα καρμουςτίνης. Η συσσώρευση ενδοκρανιακού αέρα είναι ένα φυσιολογικό εύρημα μετά την κρανιοτομία, συνήθως είναι ασυμπτωματική και ο αέρας αυτός απορροφάται αυθόρμητα. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι για 26 από αυτές τις 51 περιπτώσεις, ο πνευμοκέφαλος αναφέρθηκε μαζί με άλλα συμβάντα, όπως εγκεφαλικό οίδημα (27 αναφορές), ημιπληγία (10 αναφορές), αφασία (4 αναφορές) και επιληπτικές κρίσεις (7 αναφορές). Δεν μπορεί να απορριφθεί η πιθανότητα η έναρξη του πνευμοκεφάλου να οδηγεί σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και είναι αδύνατον να αποκλειστεί εντελώς η συσχέτιση του πνευμοκεφάλου με το Gliadel. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητη η επικαιροποίηση των παραγράφων 4.4 και 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για την ΕΕ του Gliadel με τον πνευμοκέφαλο ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, με συχνότητα «όχι συχνές», βάσει δεδομένων από παρεμβατικές κλινικές δοκιμές.

2. Μεταβολές στα τοπικά αιμοφόρα αγγεία:

Μεταξύ των 219 αναφορών για ανεπιθύμητα συμβάντα που συσχετίστηκαν με αιμορραγίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και οι οποίες συγκεντρώθηκαν για το εμφύτευμα καρμουςτίνης, δεκατρείς περιλαμβάνουν πληροφορίες για αγγειακές μεταβολές. Οκτώ αναφορές περιέγραφαν επιδράσεις που προέκυψαν ως επακόλουθα της χειρουργικής επέμβασης (αγγειακός σπασμός (6), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (1), αγγειακός διαχωρισμός (1)) και οι υπόλοιπες πέντε αναφορές περιέγραφαν επίδραση που αναπτύχθηκε περισσότερο από 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση (ανεύρυσμα (2), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (2), αγγειίτιδα (1)). Οι δύο καλώς τεκμηριωμένες περιπτώσεις ανευρυσμάτων ανέφεραν μεταβολή σε τοίχωμα αιμοφόρου αγγείου, πολύ εύθρυπτο στη μία περίπτωση και με διαχωρισμό του έσω χιτώνα στη δεύτερη περίπτωση.

Με βάση μη κλινικά δεδομένα και διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η τοπική φλεγμονή λόγω της καρμουςτίνης ενδέχεται να έχει κάποιες επιδράσεις στα εγγύς αιμοφόρα αγγεία. Αυτό συνάδει επίσης με αρκετές κλινικές συστάσεις που συνιστούν την αποφυγή της τοποθέτησης του εμφυτεύματος (wafer) καρμουςτίνης σε σημεία δίπλα σε μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία.

Συνεπώς, με βάση τη σοβαρότητα των συμβάντων και το τρέχον σύνολο των τεκμηρίων, συνιστάται η επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ για την ΕΕ του Gliadel προκειμένου οι επαγγελματίες υγείας να ενημερώνονται για αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο μεταβολών του τοιχώματος εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων που βρίσκονται κοντά στο εμφύτευμα (wafer) Gliadel, καθώς και για τον κίνδυνο ανευρύσματος, που μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση εγκεφαλικής αιμορραγίας ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αρκετούς μήνες μετά την εμφύτευση του Gliadel, και προκειμένου να συστηθεί η αποφυγή τοποθέτησης των εμφυτευμάτων (wafer) Gliadel δίπλα σε μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία. Ακόμη, σημειώνεται ότι αυτός ο δυνητικός κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εφόσον αποφευχθεί η εμφύτευση δίπλα σε μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την καρμουςτίνη (εμφύτευμα), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καρμουςτίνη (εμφύτευμα) 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 καρμουστίνη (εμφύτευμα) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

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

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία εμφύτευμα καρμουςτίνης (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κρανιοτομία για γλοιοβλάστωμα και σε τοποθέτηση του εμφυτεύματος GLIADEL θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά λαμβανομένων υπόψη γνωστών επιπλοκών της κρανιοτομίας, στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, ενδοκρανιακές λοιμώξεις, μη φυσιολογική επούλωση τραύματος, ~~και~~ εγκεφαλικό οίδημα και πνευμοκέφαλος (βλ. παράγραφο 4.8).

...//...

«Έχουν περιγραφεί μεταβολές του τοιχώματος εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων που βρίσκονταν κοντά στο εμφύτευμα (wafer) Gliadel, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ανευρυσμάτων που οδήγησαν σε εγκεφαλική αιμορραγία αρκετούς μήνες μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος (wafer) Gliadel. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων (wafer) Gliadel δίπλα σε μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία θα πρέπει να αποφεύγεται.»

- Παράγραφος 4.8

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια «πνευμοκέφαλος» θα πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών» με συχνότητα **«όχι συχνές»**.

...//...

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα, που δεν περιλαμβάνονται στον παραπάνω πίνακα, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εμφύτευμα GLIADEL σε όλες τις μελέτες. Τα συμβάντα που παρατίθενται είτε δεν υπήρχαν προεγχειρητικά είτε επιδεινώθηκαν μετεγχειρητικά. Το εάν το εμφύτευμα GLIADEL προκάλεσε αυτά τα συμβάντα δεν μπορεί να προσδιοριστεί.

Ανεπιθύμητα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν το εμφύτευμα GLIADEL

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητα συμβάντα
...//...	
<u>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</u>	<u>όχι συχνές</u> <u>«πνευμοκέφαλος»</u>
...//...	

«Έχουν αναφερθεί με το Gliadel περιπτώσεις συσσώρευσης αέρα στο σημείο εμφύτευσης, οι οποίες κάποιες φορές συσχετίστηκαν με νευρολογικά συμπτώματα (ημιπληγία, αφασία, επιληπτικές κρίσεις).»

Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (από 1 έως 10 ασθενείς σε κάθε 1.000)

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

- **Πνευμοκέφαλος (συσσώρευση αέρα στο σημείο εμφύτευσης)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Μαΐου 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	12 Ιουλίου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Σεπτεμβρίου 2019