

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

1. Neumocefalia:

De forma acumulativa, se identificaron 51 casos de neumocéfalo con implante de carmustina. La acumulación de aire intracraneal es una afección normal tras una craneotomía y que normalmente es asintomática y se absorbe de forma espontánea. No obstante, es de destacar que en 26 de estos 51 casos, la neumocéfalo estuvo acompañada de otros efectos, incluido edema cerebral (27 informes), hemiplejía (10 informes), afasia (4 informes) y convulsiones (7 informes). No se puede excluir la posibilidad de que la aparición de neumocéfalo pueda originar efectos adversos graves, y es imposible descartar por completo la asociación entre la neumocéfalo y Gliadel. Por tanto, se considera necesario actualizar las secciones 4.4 y 4.8 del RCP de la UE para Gliadel con la inclusión de neumocéfalo como RAM, con frecuencia "poco frecuente", según los datos de los ensayos clínicos de intervención.

2. Cambios en los vasos sanguíneos locales:

Entre los 219 informes de efectos adversos asociados con hemorragias y accidentes cerebrovasculares del sistema nervioso central identificados con implante de carmustina, trece incluían información sobre cambios vasculares. Ocho informes describían efectos que se presentaron después de la cirugía (espasmo vascular [6], accidente cerebrovascular isquémico [1], disección vascular [1]) y los cinco informes restantes describían efectos que tuvieron lugar más de seis meses después de la cirugía (aneurisma [2], accidente cerebrovascular isquémico [2], vasculitis [1]). Los dos casos bien documentados de aneurisma registraban un cambio en la pared de los vasos sanguíneos, en uno de los casos muy friable y en el otro con disección de la íntima.

Según los datos no clínicos y los datos disponibles en humanos sobre propiedades farmacocinéticas, la inflamación local debida a la carmustina podría tener algunos efectos sobre los vasos sanguíneos próximos. Esto coincide también con varias recomendaciones clínicas que recomiendan evitar el implante de obleas de carmustina en zonas adyacentes a grandes vasos cerebrales.

Por ello, a la vista de la gravedad de los efectos y teniendo en cuenta el corpus de evidencia científica actual, se recomienda la actualización de la sección 4.4 del RCP de la UE para Gliadel con el objetivo de informar al PS sobre este riesgo potencial de cambios en la pared de los vasos sanguíneos ubicados cerca de la oblea de Gliadel, incluido el riesgo de aneurisma, que puede contribuir a la incidencia de una hemorragia cerebral o de accidentes cerebrovasculares varios meses después de la implantación de Gliadel, y para recomendar que se evite la implantación adyacente a grandes vasos cerebrales. Además, cabe destacar que este riesgo potencial puede minimizarse evitando la implantación adyacente a grandes vasos cerebrales.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para carmustina (implante), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene carmustina (implante) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS.

Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen carmustina (implante) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto para los medicamentos que contengan el principio activo del implante de carmustina (texto nuevo **en negrita y subrayado**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia tal y como se indica a continuación:

Los pacientes que se someten a una craneotomía para el glioblastoma y la implantación de un implante GLIADEL deben ser objeto de un estrecho seguimiento dadas las complicaciones conocidas de la craneotomía, que incluyen convulsiones, infecciones intracraneales, cicatrización anómala, ~~±~~ edema cerebral **y neumocefalia** (ver sección 4.8).

...//...

"Se han descrito cambios en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales ubicados cerca de la oblea de Gliadel, incluidos los casos de aneurisma que ocasionan sangrado cerebral varios meses después del implante de una oblea de Gliadel. Se debe evitar la implantación de obleas de Gliadel adyacente a grandes vasos cerebrales."

- Sección 4.8

La reacción adversa denominada "neumocefalia" se debe añadir bajo la categoría COS "Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos" con una frecuencia **"poco frecuente"**.

...//...

Los siguientes efectos adversos, los cuales no están incluidos en la tabla a continuación, se notificaron en pacientes tratados con implante GLIADEL en todos los estudios. Los efectos enumerados o bien no estaban presentes durante el período previo a la cirugía, o bien empeoraron en el período posterior a la cirugía. No fue posible establecer si el implante GLIADEL fue la causa de estos efectos.

Efectos adversos en pacientes que reciben implante de GLIADEL

Clasificación de órganos		Efectos adversos
...//...		
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>"neumocefalia"</u>
...//...		

"Se han notificado casos de acumulación de aire en la zona del implante con Gliadel, en ocasiones asociados con síntomas neurológicos (hemiplejía, afasia, convulsiones)."

Prospecto

4. Posibles efectos adversos:

Efectos adversos poco frecuentes (entre 1 y 10 pacientes de cada 1000)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

- **Neumocefalia (acumulación de aire en la zona del implante)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en mayo de 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	12/07/2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11/09/2019