

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

1. Pneumotsefaalia

Kumulatiivselt tuvastati karmustiini implantaadiga 51 pneumotsefaalia juhtumit. Intrakraniaalse õhu kogunemine on tavapärane näht kraniotoomia järel ja on tavaliselt asümptomaatiline ja spontaanselt imenduv. Siiski väärrib tähelepanu, et 51 juhust 26 juhul teatati pneumotsefaaliast koos teiste nähtudega, mille hulka kuuluvad ajuturse (27 juhtumit), hemipleegia (10 juhtumit), afaasia (4 juhtumit) ja krambid (7 juhtumit). Välistada ei saa võimalust, et pneumotsefaalia algus põhjustab tõsisemaid kõrvaltoimeid, ning võimatu on täielikult välistada pneumotsefaalia seotust Gliadeliga. Seetõttu peetakse vajalikuks uuendada Gliadeli EL-i ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.8 seoses ravimi kõrvaltoime pneumotsefaaliaga, sageduseks „aeg-ajalt“, lähtudes kliiniliste sekkumisuuringute andmetest.

2. Muutused lokaalsetes veresoontes

219 kõrvalnähu teatise hulgas, mis on seotud kesknärvisüsteemi verejooksude ja tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimetega karmustiini implantaatide tõttu, sisaldavad kolmteist teavet vaskulaarsete muutuste kohta. Kaheksa teatist kirjeldasid toimeid, mis esinesid operatsioonijärgselt (vaskulaarsed spasmid (6), isheemiline insult (1), vaskulaarne dissektsioon (1)) ja ülejäänud viis teatist kirjeldasid toimeid, mis arenesid välja rohkem kui 6 kuud pärast operatsiooni (aneurüsm (2), isheemiline insult (2), vaskuliit (1)). Kahes hästidokumenteeritud aneurüsmi teatises kirjeldati veresoone seina muutust, mis ühel juhul oli väga murenev ja teisel juhul oli sisekiht dissekteerunud.

Lähtudes mittekliinilistest andmetest ja kättesaadavatest andmetest inimestel seoses farmakokineetiliste omadustega, võib karmustiinist tingitud paikne põletik omada teatud mõju proksimaalsetele veresoontele. See ühtib ka mitme kliinilise soovitusena vältida karmustiini ketaste implanteerimist aju suurte veresoonte lähedusse.

Seetõttu, arvestades kõrvaltoimete tõsidust ja olemasolevat tõendite hulka, on soovitatav uuendada Gliadeli EL-i ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4, et teavitada tervishoiutöötajaid sellest võimalikust aju suurte veresoonte seinte muutuste riskist Gliadeli ketaste lähedal, hõlmates aneurüsmi riski, mis võib soodustada aju verejooksu või ajuinsulti mitu kuud pärast Gliadeli implanteerimist, ja soovitada vältida Gliadeli ketaste paigaldamist aju suurte veresoonte lähedusse. Lisaks täheldatakse, et see potentsiaalne risk on minimeeritav, vältides implanteerimist aju suurte veresoonte lähedusse.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma hinnang teaduslike järelduste põhjal karmustiini (implantaat) kohta seoses pakutud muutustega tooteteabes ei muutu.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta.

Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele karmustiini (implantaati) sisaldavatele meditsiinivahenditele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel / müügiluba hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Ravimiteabe asjakohastes lõikudes ravimite puhul, mis sisaldavad toimeainet karmustiini implanteerimiseks, on soovitatav teha järgmised muudatused (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada tuleb hoiatus vastavalt järgnevale:

Patsiente, kes läbivad glioblastoomi tõttu kraniotoomia ja GLIADEL implantaadi implanteerimise, tuleks jälgida tähelepanelikult teadaolevate kraniotoomia tüsistuste suhtes, mille hulka kuuluvad krambid, intrakraniaalsed nakkused, ebanormaalne haava paranemine, ~~ja~~ ajuõdeem ning pneumotsefaalia (vt lõik 4.8).

...//...

„Gliadeli kettakujuulise implantaadi läheduses on kirjeldatudaju veresoonte seina muutusi, sh aneurüsmi juhte, mis põhjustavadajuverejookse mitu kuud pärast Gliadeli ketta implanteerimist. Gliadeli ketta implanteerimistaju suurte veresoonte läheduses tuleks vältida.“

- Lõik 4.8

Järgnev kõrvaltoime „pneumotsefaalia“ tuleks lisada sagedusega „**aeg-ajalt**“ kõrvaltoimete tabeli „Vigastuste, mürgituste ja protseduuri tüsistuste“ hulka.

...//...

Järgnevatest kõrvaltoimetest, mida ei ole loetletud eelnevas tabelis, teatati kõikides uuringutes GLIADEL implantaadiga ravitud patsientide puhul. Siinkohal loetletud juhtumid ei esinenud enne operatsiooni või halvenesid operatsiooni järgselt. Seda, kas GLIADEL implantaat põhjustab neid juhtumeid, ei ole võimalik määrata.

Kõrvaltoimed GLIADEL implantaadiga patsientidel

Organsüsteemi klass		Kõrvaltoime
...//...		
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>„pneumotsefaalia“</u>
...//...		

„Seoses Gliadeliiga on teatatud õhu kogunemisest implantaadi paigalduskohas, mida mõnikord seostatakse neuroloogiliste sümptomitega (hemipleegia, afaasia, krambid).“

Pakendi infoleht

4. Võimalikud kõrvaltoimed:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil tuhandest)

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

- **Pneumotsefaalia (õhu kogunemine implantaadi paigalduskohas)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	2019. aasta mai, inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. juuli 2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. september 2019