

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

1. Pneumokefalus:

Karmustiini-implantteihin liittyviä pneumokefalustapauksia löytyi kumulatiivisesti 51. Kallonsisäinen ilman kertyminen on kraniotomian jälkeen normaali löydös, ja se on yleensä oireetonta ja spontaanisti korjaantuvaa. On kuitenkin otettava huomioon, että 26:ssa näistä 51 tapauksesta pneumokefalus raportoitiin muiden haittatapahtumien yhteydessä, joita olivat mm. aivoedeema (27 raporttia), hemiplegia (10 raporttia), afasia (4 raporttia) ja kouristuskohtaukset (7 raporttia). Ei voida kieltää, että pneumokefaluksen alkamisesta saattaa mahdollisesti seurata vakavia haittatapahtumia, eikä mahdollista yhteyttä pneumokefaluksen ja Gliadelin välillä voida täysin poissulkea. Siksi katsotaan välttämättömäksi päivittää Gliadelin EU-valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8 lisäämällä niihin pneumokefalus haittavaikutuksena, jonka esiintyvyys on "melko harvinainen", interventionaalisista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

2. Muutokset paikallisissa verisuonissa:

Niistä 219 haittatapahtumaraportista, joihin liittyi keskushermoston verenvuotoja ja karmustiini-implanttiin liittyviä aivohavereita, 13 raporttia sisälsi tietoa verisuonimuutoksista. Kahdeksassa raportissa kuvailtiin leikkauksen jälkeen ilmenneitä vaikutuksia (verisuonispasmi (6), iskeeminen aivohalvaus (1), verisuonen dissekoituminen (1)) ja lopuissa viidessä vaikutuksia, jotka kehittyivät yli 6 kuukautta leikkauksen jälkeen (aneurysma (2), iskeeminen aivohalvaus (2), vaskuliitti (1)). Kahdessa hyvin dokumentoidussa aneurysmatapauksessa raportoitiin verisuonen seinämän muutoksesta; yhdessä tapauksessa hyvin hauraasta seinämästä ja toisessa sisäkalvon dissekoitumisesta.

Prekliinisten ja saatavilla olevien ihmisiin perustuvien farmakokineettisten ominaisuustietojen pohjalta karmustiinin aiheuttamalla paikallisella tulehduksella saattaa olla joitakin vaikutuksia lähellä sijaitseviin verisuoniin. Tämä on yhdenmukaista useiden kliinisten suositusten kanssa, joiden mukaan on suositeltavaa välttää karmustiinikiekon asentamista suurten aivoverisuonten viereen.

Tapahtumien vakavuus ja tämänhetkinen näyttö huomioiden suositellaan Gliadelin EU-valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 päivittämistä, jotta hoitohenkilöstölle voidaan tiedottaa tästä mahdollisesta Gliadel-kiekon läheisyydessä sijaitsevien aivoverisuonten seinämien muutoksien riskistä, mukaan lukien aneurysman riski, joka saattaa myötävaikuttaa aivoverenvuodon tai aivohavereiden ilmenemiseen useita kuukausia Gliadelin asennuksen jälkeen, ja jotta voidaan suositella välttämään Gliadel-kiekkojen asentamista suurten aivoverisuonten viereen. Lisäksi on huomioitava, että tämä mahdollinen riski voidaan minimoida välttämällä implantin asennusta suurten aivoverisuonten viereen.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Karmustiinia (implantti) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että karmustiinia (implantti) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin karmustiinia (implantti) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee

jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Seuraavia muutoksia karmustiinia (implantti) vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

On lisättävä seuraava varoitus:

Potilaita, joille tehdään glioblastooman vuoksi kraniotomia ja asennetaan GLIADEL-implantti, on valvottava tarkkaan kraniotomian tunnettujen komplikaatioiden varalta. Komplikaatioita ovat mm. kouristukset, intrakraniaaliset infektiot, haavojen epänormaali paraneminen, ~~ja~~ aivoedeema ja pneumokefalus (ks. kohta 4.8).

...//...

"Lähellä Gliadel-kiekkoa on kuvattu esiintyneen aivoverisuonten seinämien muutoksia, mukaan lukien aneurysmatapauksia, jotka ovat johtaneet aivoverenvuotoon useita kuukausia Gliadel-kiekon asentamisen jälkeen. Gliadel-kiekkojen asentamista suurten aivoverisuonten viereen on vältettävä."

- Kohta 4.8

Seuraava haittatapahtuma "pneumokefalus" on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan "Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot" esiintyvyydellä **"melko harvinainen"**.

...//...

GLIADEL-implantin saaneilla potilailla raportoitiin kaikissa tutkimuksissa seuraavia haittatapahtumia, joita ei ole lueteltu edellä olevassa taulukossa. Lueteltuja tapahtumia ei joko ollut ennen toimenpidettä tai ne pahenivat toimenpiteen jälkeen. Ei voida määrittää, aiheuttiko GLIADEL-implantti nämä tapahtumat.

Haittatapahtumat potilailla, jotka saivat GLIADEL-implantin

Elinjärjestelmäluokka		Haittatapahtumat
...//...		
<u>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</u>	<u>melko harvinainen</u>	<u>"pneumokefalus"</u>
...//...		

"Ilman kertymistä implantin asennuskohtaan, johon liittyy joskus neurologisia oireita (hemiplegia, afasia, kouristuskohtaukset), on raportoitu Gliadelin käytön yhteydessä."

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset:

melko harvinaiset haittavaikutukset (1–10 potilaalla 1 000:sta)

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatit

- **Pneumokefalus (ilman kertyminen implantin asennuskohtaan)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous toukokuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12.07.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11.09.2019