

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

1. Pneumocefalus:

Za implantat karmustina kumulativno je pronađen 51 slučaj pneumocefalusa. Nakupljanje zraka unutar lubanje normalan je nalaz nakon kraniotomije, obično nema simptoma i zrak se spontano resorbira. Ipak, treba napomenuti da je od tog 51 slučaja za njih 26 pneumocefalus bio prijavljen s drugim događajima, uključujući edem mozga (27 slučajeva), hemiplegiju (10 slučajeva), afaziju (4 slučaja) i napadaje (7 slučajeva). Ne može se osporiti mogućnost da nastanak pneumocefalusa dovede do ozbiljnih štetnih događaja, i nemoguće je potpuno isključiti povezanost pneumocefalusa i Gliadela. Stoga se, na temelju podataka iz intervencijskih kliničkih ispitivanja, smatra da je u dijelove 4.4 i 4.8 EU sažetka opisa svojstava lijeka za Gliadel neophodno dodati nuspojavu pneumocefalus, uz učestalost „manje često“.

2. Promjene u lokalnim krvnim žilama:

Od 219 prijavljenih štetnih događaja pronađenih za implantat karmustina povezanih s krvarenjem u središnjem živčanom sustavu i cerebrovaskularnim inzultima, 13 prijava uključivalo je podatke o vaskularnim promjenama. Osam prijava opisalo je učinke koji su nastali kao posljedica kirurškog zahvata (vaskularni spazam (6), ishemijski moždani udar (1), vaskularna disekcija (1)), dok je preostalih pet prijava opisalo učinke koji su se razvili kada je od kirurškog zahvata prošlo više od 6 mjeseci (aneurizma (2), ishemijski moždani udar (2), vaskulitis (1)). U dva dobro dokumentirana slučaja aneurizme prijavljena je promjena stijenke krvne žile, u jednom slučaju radilo se o slabosti stijenke, a u drugom o disekciji intime.

Na temelju nekliničkih podataka i dostupnih podataka o farmakokinetici u ljudi, lokalna upala prouzročena karmustinom može donekle utjecati na krvne žile u blizini. To se također podudara s nekoliko kliničkih preporuka kojima se savjetuje izbjegavati usađivanje pločice karmustina na mjesta koja su u neposrednoj blizini velikih krvnih žila u mozgu.

Stoga, zbog ozbiljnosti tih događaja i uzimajući u obzir postojeće dokaze, preporučuje se ažurirati dio 4.4 EU sažetka opisa svojstava lijeka za Gliadel kako bi se zdravstvene radnike upoznao s tim potencijalnim rizikom od promjene stijenke krvnih žila u mozgu koje se nalaze blizu usađene pločice Gliadela, uključujući rizik od aneurizme, što može pridonijeti razvoju cerebralne hemoragije ili cerebrovaskularnog inzulta nekoliko mjeseci poslije usađivanja Gliadela te preporučilo izbjegavanje usađivanja pločice Gliadela u neposrednoj blizini velikih krvnih žila u mozgu. Osim toga, napominje se da se taj potencijalni rizik može minimizirati tako da se izbjegava usađivanje u neposrednoj blizini velikih krvnih žila u mozgu.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za karmustin (implantat), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) karmustin (implantat) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a.

CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže karmustin (implantat) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Preporučuju se sljedeće izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijekovima koji sadrže djelatnu tvar karmustin u obliku implantata (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Bolesnike koji će se podvrgnuti kraniotomiji zbog glioblastoma i ugradnji implantata GLIADEL potrebno je pažljivo pratiti s obzirom na poznate komplikacije kraniotomije koje uključuju konvulzije, intrakranijalne infekcije, abnormalno cijeljenje rane, i edem mozga **i pneumocefalus** (vidjeti dio 4.8).

...//...

„Opisane su promjene stijenke krvnih žila u mozgu smještenih blizu pločice Gliadela, uključujući slučajeve aneurizmi koje su dovele do cerebralnog krvarenja nekoliko mjeseci poslije usadivanja pločice Gliadela. Potrebno je izbjegavati postavljanje pločica Gliadela u neposrednoj blizini velikih krvnih žila u mozgu.“

- Dio 4.8

U klasifikaciju organskih sustava, pod „Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije“ treba dodati nuspojavu „pneumocefalus“ uz učestalost **„manje često“**.

...//...

U svim ispitivanjima, u bolesnika kojima je usađen GLIADEL implantat prijavljeni su sljedeći štetni događaji koji nisu navedeni u tablici iznad. Navedeni događaji nisu bili prisutni prije operacije ili su se pogoršali poslije operacije. Ne može se odrediti je li te događaje prouzročio GLIADEL implantat.

Štetni događaji u bolesnika kojima je usađen GLIADEL implantat

Organski sustav		Štetni događaj
...//...		
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>	<u>manje često</u>	<u>pneumocefalus</u>
...//...		

„Kod primjene Gliadela prijavljeni su slučajevi nakupljanja zraka na mjestu usatka, koji su ponekad povezani s neurološkim simptomima (hemiplegija, afazija, napadaji).“

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave:

Manje česte nuspojave (između 1 i 10 bolesnika na svakih 1000)

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

- **pneumocefalus (nakupljanje zraka na mjestu implantata)**

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. srpnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	11. rujna 2019.