

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

1. Pneumocephalus:

A karmusztin implantátummal összesítve 51 pneumocephalus-esetet észleltek. Craniotomiát követően a levegő intracranialis jelenléte normális jelenség, általában tünetmentes és spontán felszívódik. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy ebből az 51 esetből 26 esetben arról számoltak be, hogy a pneumocephalus más eseményekkel együtt jelentkezett, köztük agyödémával (27 jelentés), hemiplegiával (10 jelentés), aphasiával (4 jelentés) és görcsrohammal (7 jelentés). Tagadhatatlan, hogy a pneumocephalus kialakulásának lehetősége súlyos nemkívánatos eseményekhez vezethet, és a Gliadel alkalmazása és a pneumocephalus közötti összefüggés nem zárható ki teljes mértékben. Ezért megállapítható, hogy a Gliadel EU-ban érvényes alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontját frissíteni kell oly módon, hogy a pneumocephalust fel kell tüntetni mellékhatásként, gyakoriságát pedig – a beavatkozással járó klinikai vizsgálatok adatai alapján – „nem gyakori”-ként kell megjelölni.

2. A helyi erekben bekövetkező változások:

A karmusztin implantátum alkalmazása mellett kialakult központi idegrendszeri vérzésről és cerebrovascularis történésekről szóló 219 jelentés közül tizenhárom számolt be érelváltozásokról. Nyolc jelentésben a műtétet követően fellépett szövődményekről (érszpasmus (6), ischaemiás stroke (1), érdisszekció (1)) számoltak be, a többi öt jelentésben pedig olyan hatást írtak le, amely a műtét után több, mint 6 hónappal alakult ki (aneurysma (2), ischaemiás stroke (2), vasculitis (1)). Az aneurysma két jól dokumentált esetében az érfali elváltozásról számoltak be, amely az egyik esetben nagyfokú fragilitásról, a másik esetben pedig intima-dissectióról.

Nem-klinikai adatok, valamint a farmakokinetikai tulajdonságokról rendelkezésre álló humán adatok alapján a karmusztin okozta helyi gyulladás bizonyos hatásokat gyakorolhat a közeli erekre. Ez összhangban van több olyan klinikai ajánlással, melyek szerint kerülendő a karmusztin-lemez agyi nagyerek közelébe történő beültetése.

Ennélfogva – az események súlyosságára tekintettel, valamint figyelembe véve a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékokat –, a Gliadel EU-ban érvényes alkalmazási előírása 4.4 pontjának frissítése javasolt annak érdekében, hogy tájékoztassa az egészségügyi szakembereket a Gliadel-lemez közelében található agyi erek falában bekövetkező elváltozások potenciális kockázatáról, beleértve az aneurysma kockázatát is, amely a Gliadel beültetése után hónapokkal is hozzájárulhat az agyvérzés vagy a cerebrovascularis események fellépéséhez, valamint hogy tartalmazza azt az ajánlást, hogy kerülendő a Gliadel-lemez beültetése agyi nagyerek közelébe. Megjegyzendő továbbá, hogy ez a potenciális kockázat minimálisra csökkenthető azzal, hogy elkerüljük az implantátum agyi nagyerek közelébe történő beültetését.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A karmusztinra (implantátum) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a karmusztin (implantátum) hatóanyaga(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell.

Amennyiben vannak olyan további, karmusztint (implantátum) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. MELLÉKLET

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A karmusztin implantátum hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratain a következő módosítások elvégzése javasolt (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A következő figyelmeztetést kell feltüntetni:

Azoknál a betegeknél, akiknél glioblastoma miatt craniotomia és GLIADEL implantátum beültetés történik, szorosan ellenőrizni kell a craniotomia ismert szövődményeinek előfordulását, köztük a convulsiókat, az intracranialis fertőzéseket, a kóros sebgyógyulást, ~~és~~ az agyödémát **és a pneumocephalust** (lásd 4.8 pont).

...//...

„A Gliadel-lemez közelében található agyi erek falában bekövetkező változásokról számoltak be, köztük agyvérzéshez vezető aneurysma-esetekről, amelyek a Gliadel lemez beültetése után több hónappal jelentkeztek. A Gliadel-lemezek agyi nagyerek közelébe történő beültetése kerülendő.”

- 4.8 pont

A következő, „pneumocephalus” mellékhatást fel kell tüntetni a „Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények” szervrendszeri osztály alatt, a **„nem gyakori”** gyakorisági kategória megjelölésével.

...//...

A következő – a fenti táblázatban nem szereplő – nemkívánatos eseményekről számoltak be a GLIADEL implantátummal kezelt betegekkel végzett vizsgálatok összesített adatai alapján. A felsorolt események vagy nem voltak jelen a műtét előtt, vagy a műtét után rosszabbodtak. Nem határozható meg, hogy a GLIADEL implantátum okozta-e ezeket az eseményeket.

GLIADEL implantátummal kezelt betegeknél tapasztalt nemkívánatos események

Szervrendszer		Nemkívánatos események
...//...		
<u>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</u>	<u>nem gyakori</u>	<u>„pneumocephalus”</u>
...//...		

„A Gliadel alkalmazása kapcsán levegőgyülem kialakulásáról számoltak be az implantátum helyén, amely esetenként neurológiai tüneteket (hemiplegia, aphasia, görcsrohamok) okozott.”

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások:

nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1–10 betegnél fordul elő):

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

- **Pneumocephalus (levegőgyűlem az implantátum közelében)**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. májusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. július 12.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. szeptember 11.