

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Pneumocefalo:

Complessivamente, con carmustina impianto, sono stati osservati 51 casi di pneumocefalo. A seguito di craniotomia, l'accumulo di aria intracranica è un evento normale, generalmente asintomatico e con il riassorbimento si risolve spontaneamente. Va tuttavia notato che per 26 dei 51 casi, lo pneumocefalo è stato osservato unitamente ad altri eventi, tra cui edema cerebrale (27 segnalazioni), emiplegia (10 segnalazioni), afasia (4 segnalazioni) e crisi convulsive (7 segnalazioni). Non è possibile negare che l'insorgenza di pneumocefalo provochi eventi avversi gravi, né si può escludere completamente l'associazione tra pneumocefalo e Gliadel. Sulla base dei dati derivati da studi clinici interventistici è, pertanto, necessario aggiornare i paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Gliadel dell'UE, aggiungendo lo "pneumocefalo" quale reazione avversa al farmaco con frequenza "non comune",.

2. Modificazioni dei vasi sanguigni prossimali:

Tra le 219 segnalazioni di eventi avversi associati a emorragie del sistema nervoso centrale e accidenti cerebrovascolari osservati con carmustina impianto, tredici comprendono informazioni in merito a modificazioni vascolari. Otto segnalazioni descrivevano effetti che si sono manifestati nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico (spasmo vascolare (6), ictus ischemico (1), dissezione vascolare (1)), mentre le altre cinque segnalazioni descrivevano un effetto sviluppatosi più di 6 mesi dopo l'intervento (aneurisma (2), ictus ischemico (2), vasculite (1)). I due casi ben documentati di aneurisma hanno evidenziato un'alterazione della parete del vaso sanguigno, elevata friabilità, in un caso, e dissezione intimale, nel secondo.

Con riferimento alle proprietà farmacocinetiche, sulla base dei dati preclinici e dei dati disponibili nell'uomo, l'infiammazione locale dovuta a carmustina può avere effetti sui vasi sanguigni prossimali. Ciò è altresì in linea con diverse raccomandazioni cliniche che raccomandano di evitare l'impianto del discoide di carmustina in sedi adiacenti ai grandi vasi cerebrali.

Pertanto, in considerazione della gravità degli eventi e data l'attuale numerosità delle evidenze, si raccomanda di aggiornare il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Gliadel nell'UE, al fine di informare gli operatori sanitari in merito a questo potenziale rischio di modificazioni della parete dei vasi sanguigni cerebrali situati in prossimità del discoide di Gliadel, compreso il rischio di aneurisma, che può contribuire all'insorgenza di emorragia cerebrale o accidenti cerebrovascolari diversi mesi dopo l'impianto di Gliadel, e si raccomanda altresì di evitare l'impianto del discoide di Gliadel in prossimità dei grandi vasi sanguigni cerebrali. Si sottolinea inoltre che questo rischio potenziale può essere minimizzato evitando l'impianto in prossimità dei grandi vasi sanguigni cerebrali.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su carmustina (impianto) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente carmustina (impianto) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR.

Nella misura in cui altri medicinali contenenti carmustina (impianto) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni del medicinale autorizzato a livello nazionale

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sui prodotti medicinali contenenti il principio attivo carmustina (impianto) (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

I pazienti sottoposti a craniotomia per glioblastoma e all'applicazione di GLIADEL (Impianto), devono essere tenuti sotto stretto controllo a causa delle note complicazioni della craniotomia che includono convulsioni, infezioni intracraniche, anomala cicatrizzazione dell'incisione, ~~nonché~~ edema cerebrale **e pneumocefalo** (vedere paragrafo 4.8).

...//...

“Sono state osservate modificazioni della parete dei vasi sanguigni cerebrali situati in prossimità del discoide di Gliadel, inclusi casi di aneurisma con conseguente sanguinamento cerebrale vari mesi dopo l'impianto di tali discoidi. Deve essere evitato l'impianto dei discoidi di Gliadel in prossimità dei grandi vasi sanguigni cerebrali”.

- Paragrafo 4.8

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, “Traumatismi, avvelenamenti e complicazioni da procedura”, deve essere aggiunta la seguente reazione avversa: “pneumocefalo”, con frequenza **“non comune”**.

...//...

Nei pazienti trattati con GLIADEL (Impianto), in tutti gli studi, sono stati segnalati i seguenti eventi avversi, non elencati nella tabella sopra riportata. Gli eventi elencati non erano presenti prima dell'intervento chirurgico o sono peggiorati nel periodo successivo all'intervento. Non è possibile determinare se GLIADEL (Impianto) abbia causato tali eventi.

Eventi avversi nei pazienti trattati con GLIADEL (Impianto)

Classificazione per sistemi e organi		Eventi avversi
...//...		
<u>Traumatismi, avvelenamenti e complicazioni da procedura</u>	<u>non comune</u>	<u>“pneumocefalo”</u>
...//...		

“Con Gliadel, sono stati osservati casi di accumulo di aria in sede di impianto, talvolta associati a sintomi neurologici (emiplegia, afasia, crisi convulsive)”.

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati:

effetti indesiderati non comuni (tra 1 e 10 pazienti su 1.000)

Traumatismi, avvelenamenti e complicazioni da procedura

- **Pneumocefalo (accumulo di aria in sede di impianto)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 luglio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 settembre 2019