

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

1. Pneumocefalija

Naudojant karmustino implantą, iš viso nustatytas 51 pneumocefalijos atvejis. Po kraniotomijos dažnai nustatomas oro kaupimasis kaukolės viduje, jis paprastai būna be simptomų ir savaime rezorbuojasi. Tačiau reikia pastebėti, kad 26 iš šio 51 atvejo pneumocefalija nustatyta kartu su kitais reiškiniais, įskaitant galvos smegenų edemą (27 pranešimai), hemiplegiją (10 pranešimų), afaziją (4 pranešimai) ir traukulių priepuolius (7 pranešimai). Negalima atmesti galimybės, kad pneumocefalijos atsiradimas sukelia sunkius nepageidaujamus reiškinius, ir negalima visiškai atmesti pneumocefalijos pasireiškimo ryšio su Gliadel vartojimu. Todėl manoma, kad reikia atnaujinti Gliadel ES PCS 4.4 ir 4.8 skyrius, įtraukiant nepageidaujamą reakciją į vaistą pneumocefaliją, nurodant dažnį „nedažnas“, remiantis intervencinių klinikinių tyrimų duomenimis.

2. Vietinių kraujagyslių pakitimai

Trylikoje iš 219 pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su hemoragija centrinėje nervų sistemoje ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimais, nustatytus naudojant karmustino implantą, buvo informacijos apie kraujagyslių pakitimus. Aštuoniuose pranešimuose aprašyti reiškiniai, pasireiškę kaip operacijos pasekmė (kraujagyslių spazmas (6), išeminis insultas (1), kraujagyslės disekacija (1)), likusiuose penkiuose pranešimuose aprašytas poveikis, pasireiškęs po operacijos praėjus daugiau kaip 6 mėnesiams (aneurizma (2), išeminis insultas (2), vaskulitas (1)). Dviem gerai dokumentuotais aneurizmų atvejais nustatyta pakitusi kraujagyslės sienelė, labai trapi vienu atveju ir intimos (vidinio dangalo) disekacija antru atveju.

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis ir turimais duomenimis apie farmakokinetines savybes vartojant žmonėms, karmustino sukeltas vietinis uždegimas gali turėti tam tikrą poveikį proksimalinėms kraujagyslėms. Tai taip pat atitinka kelias klinikinės rekomendacijas, rekomenduojančias vengti implantuoti karmustino kapsulę-implantą greta didelių galvos smegenų kraujagyslių esančiose srityse.

Todėl, atsižvelgiant į reiškinų sunkumą ir turimus duomenis, rekomenduojama atnaujinti Gliadel ES PCS 4.4 skyrių, informuojant sveikatos priežiūros specialistus (SPS) apie šią galimą arti Gliadel kapsulės-implanto esančių galvos smegenų kraujagyslių sienelės pakitimų riziką, įskaitant aneurizmos, galinčios prisidėti prie hemoragijos galvos smegenyse arba galvos smegenų kraujotakos sutrikimų praėjus keliems mėnesiams po Gliadel implantavimo, riziką, ir rekomenduojant vengti implantuoti Gliadel kapsules-implantus greta didelių galvos smegenų kraujagyslių. Taip pat pastebėta, kad šią galimą riziką galima sumažinti vengiant implantuoti greta didelių galvos smegenų kraujagyslių.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl karmustino (implanto), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra karmustino (implanto), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti.

Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karmustino (implanto), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)*

rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Rekomenduojami toliau nurodyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos karmustino (implanto), informacinių dokumentų pakeitimai (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~):

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Reikia pridėti tokį įspėjimą:

Pacientus, kuriems atliekama kraniotomija dėl glioblastomos ir GLIADEL Implant implantacija, reikia atidžiai stebėti, atsižvelgiant į žinomas kraniotomijos komplikacijas, tarp kurių yra traukuliai, intrakranijinės infekcijos, sutrikęs žaizdų gijimas, ~~bei~~ galvos smegenų edema **ir pneumocefalijs** (žr. 4.8 skyrių).

...//...

„Aprašyti arti Gliadel kapsulės-implanto esančių galvos smegenų kraujagyslių sienelės pakitimai, įskaitant aneurizmą, sukeliančių kraujavimo galvos smegenyse praėjus keliems mėnesiams po Gliadel kapsulės-implanto implantavimo, atvejus. Reikia vengti implantuoti Gliadel kapsules-implantus greta didelių galvos smegenų kraujagyslių.“

- 4.8 skyrius

Nepageidaujamą reakciją „pneumocefalijs“ reikia įtraukti į organų sistemų klasę „Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos“, nurodant dažnį **„nedažnas“**.

...//...

Visų tyrimų metu pranešta apie GLIADEL Implant gydytiems pacientams nustatytus toliau nurodytus nepageidaujamus reiškinius, neišvardytus pirmiau pateikiamoje lentelėje. Išvardytų reiškinių prieš operaciją nebuvo arba po operacijos jie pasunkėjo. Negalima nustatyti, ar šiuos reiškinius sukėlė GLIADEL Implant.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti pacientams, gydomiems GLIADEL Implant

Organų sistemų klasė		Nepageidaujami reiškiniai
...//...		
<u>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</u>	<u>nedažnas</u>	<u>„pneumocefalijs“</u>
...//...		

„Naudojant Gliadel, pranešta apie oro kaupimosi implanto vietoje, kartais susijusio su neurologiniais simptomais (hemiplegija, afazija, traukulių priepuoliais), atvejus.“

Pakuotės lapelis

4. Galimas šalutinis poveikis

nedažnas šalutinis poveikis (nuo 1 iki 10 iš 1 000 pacientų)

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

- **Pneumocefalija (oro kaupimasis implanto vietoje)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2019 m. gegužės mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019 m. liepos 12 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019 m. rugsėjo 11 d.