

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

1. Pneimocefālija

Saistībā ar karmustīna implanta lietošanu atklāti ziņojumi par kopumā 51 pneimocefālijas gadījumu. Gaisa uzkrāšanās galvaskausā ir parasta atrade pēc kraniotomijas, un parasti tā ir asimptomātiska, un gaiss uzsūcas pats. Tomēr jāņem vērā, ka no šī 51 gadījuma 26 gadījumos par pneimocefāliju ziņots kopā ar citiem notikumiem, tajā skaitā smadzeņu tūsku (27 ziņojumi), hemiplēģiju (10 ziņojumi), afāziju (4 ziņojumi) un krampjiem (7 ziņojumi). Nevar noliegt iespējamību, ka pneimocefālijas sākšanās izraisa nopietnas blakusparādības, un nav iespējams pilnībā izslēgt pneimocefālijas saistību ar Gliadel. Tādēļ ir nepieciešams atjaunināt Gliadel ES zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktu, iekļaujot blakusparādību — pneimocefāliju —, kuras biežuma kategorija ir „retāk”, pamatojoties uz intervences klīnisko pētījumu datiem.

2. Izmaiņas vietējos asinsvados

No 219 nevēlamo blakusparādību ziņojumiem, lietojot karmustīna implantu, kas saistīti ar asiņošanu centrālajā nervu sistēmā un cerebrovaskulāriem traucējumiem, trīspadsmit ziņojumos ir informācija par izmaiņām asinsvados. Astoņos ziņojumos aprakstīta ietekme, kas radās pēc ķirurģiskās iejaukšanās (asinsvadu spazmas (6), išēmisks insults (1), asinsvadu atslāpošanās (1)), un pārējos piecos ziņojumos aprakstīta ietekme, kas attīstījās vairāk nekā 6 mēnešus pēc ķirurģiskās iejaukšanās (aneirisma (2), išēmisks insults (2), vaskulīts (1)). Abos labi dokumentētajos aneirismas gadījumos ziņots par izmaiņām asinsvada sienā: vienā gadījumā tā bijusi ļoti trausla, otrā gadījumā atslāņojies iekšējais slānis.

Pamatojoties uz neklīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem un pieejamajiem datiem par farmakokinētiskajām īpašībām cilvēkam, karmustīna izraisīts vietējs iekaisums var ietekmēt tuvākos asinsvadus. Tas atbilst arī vairākiem klīniskajiem ieteikumiem izvairīties no karmustīna diska implantēšanas blakus lieliem smadzeņu asinsvadiem.

Tādējādi, ņemot vērā šo notikumu nopietnību un pašreizējo pierādījumu kopumu, ieteicams atjaunināt Gliadel ES zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu, lai informētu veselības aprūpes speciālistus par šo iespējamo risku — izmaiņām Gliadel diska tuvumā esošo smadzeņu asinsvadu sienā, tajā skaitā par aneirismas risku, kas var veicināt asinsizplūduma smadzenēs vai cerebrovaskulāru traucējumu rašanos vairākus mēnešus pēc Gliadel implantēšanas, un ieteikt izvairīties no Gliadel disku implantēšanas blakus lieliem smadzeņu asinsvadiem. Turklāt ir atzīmēts, ka šo iespējamo risku var mazināt, izvairoties no implantēšanas blakus lieliem smadzeņu asinsvadiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par karmustīnu (implantu), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu karmustīnu (implants), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi.

Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur karmustīnu (implants), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Zāļu, kas satur aktīvo vielu karmustīna implantu, informācijā ieteicamas tālāk norādītās izmaiņas (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Pacienti, kuriem glioblastomas dēļ veic kraniotomiju un implantē GLIADEL implantu, rūpīgi jāuzrauga, ņemot vērā kraniotomijas zināmās komplikācijas, kas ietver krampjus, intrakraniālas infekcijas, patoloģisku brūces dzīšanu, ~~un~~ smadzeņu tūsku **un pneimocefāliju** (skatīt 4.8. apakšpunktu).

...//...

„Ir aprakstītas izmaiņas Gliadel diska tuvumā esošo smadzeņu asinsvadu sieninā, tajā skaitā aneirismas gadījumi, kas izraisa asiņošanu smadzenēs vairākus mēnešus pēc Gliadel diska implantēšanas. Jāizvairās no Gliadel disku implantēšanas blakus lieliem smadzeņu asinsvadiem.”

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasē „Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas” jānorāda nevēlamā blakusparādība „pneimocefālija”, kuras biežuma kategorija ir „retāk”.

...//...

Pacientiem, kas ārstēti ar GLIADEL implantu, visos pētījumos ziņots par tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, kas nav uzskaitītas iepriekšējā tabulā. Norādīto blakusparādību nebija pirms operācijas, vai arī tās paasinājās pēc operācijas. Nevar noteikt, vai šīs nevēlamās blakusparādības izraisīja GLIADEL implants.

Blakusparādības pacientiem, kas saņem GLIADEL implantu

Orgānu klase		Nevēlamās blakusparādības
...//...		
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>	<u>retāk</u>	<u>„pneimocefālija”</u>
...//...		

„Saistībā ar Gliadel lietošanu zinots par gadījumiem, kad implanta vietā uzkrājas gaiss, kas reizēm ir saistīts ar neiroloģiskiem simptomiem (hemiplēģiju, afāziju, krampjiem).”

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

retākas blakusparādības (no 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1000)

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

- **Pneimocefālija (gaisa uzkrāšanās implanta vietā)**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada maija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2019. gada 12. jūlijs
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2019. gada 11. septembris