

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifici u ragunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

1. Pneumocephalus (il-preżenza ta' arja jew gass fil-kavità kranjali):

B'mod kumulattiv, ġew identifikati 51 każ ta' pneumocephalus bl-impjant ta' carmustine. L-akkumulazzjoni ta' arja ġewwa l-kranju hija sejba normali wara kranjotomija u normalment tkun mingħajr sintomi u assorbita b'mod spontanju. Madankollu, ta' min wieħed jinnota li f'26 każ minn dawn il-51 każ, pneumocephalus kienet irrappurtata flimkien ma' avvenimenti oħra li jinkludu edema fil-moħħ (27 rapport), emipleġġa (10 rapporti), afasja (4 rapporti) u aċċessjonijiet (7 rapporti). Wieħed ma jistax jiċċad il-possibilità li l-bidu ta' pneumocephalus iwassal għal AEs (Adverse Events - Avvenimenti Avversi) serji, u huwa impossibbli li wieħed jeskludi għalkollox l-assoċjazzjoni ta' pneumocephalus ma' Gliadel. Għalhekk huwa kkunsidrat neċessarju li jiġu aġġornati sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC (Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott) tal-UE ta' Gliadel bl-ADR (Adverse Drug Reaction - Reazzjoni Avversa tal-Medicina) ta' pneumocephalus, frekwenza "mhux komuni", abbażi ta' dejta minn provi kliniċi intervenzjonali.

2. Bidliet fl-arterji u l-vini tad-demm lokali:

Fost il-219-il rapport ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' emorraġġi tas-sistema nervuża ċentrali u aċċidenti ċerebrovaskulari identifikati bl-impjant ta' carmustine, tlettax jinkludu informazzjoni dwar bidliet vaskulari. Tmien rapporti ddeskrivew effetti li seħħew wara l-operazzjoni (spażmu vaskulari (6), puplesija iskemika (1), dissezzjoni vaskulari (1)) u l-ħames rapporti l-oħra kienu jiddeskrivu effetti li żviluppa 6 xhur wara l-operazzjoni (anewriżma (2), puplesija iskemika (2), vaskulite (1)). Iż-żewġ każijiet ta' anewriżmi ddokumentati tajjeb irrappurtaw bidla fil-ħajt ta' arterja/vina tad-demm, f'każ wieħed li jitfarrak malajr u dissezzjoni tal-intima fit-tieni wieħed.

Abbażi ta' dejta mhux klinika u dejta tal-bniedem disponibbli dwar il-proprietajiet farmakokinetiċi, infjammazzjoni lokali minħabba carmustine jista' jkollha xi effetti fuq l-arterji/vini tad-demm prossimali. Dan huwa wkoll konsistenti ma' bosta rakkomandazzjonijiet kliniċi li jirrakkomandaw li tiġi evitata l-impjantazzjoni ta' wafers ta' carmustine fis-siti li jinsabu qrib l-arterji/vini ċerebrali kbar.

Għalhekk, minħabba n-natura serja tal-avvenimenti u meta wieħed jikkunsidra l-evidenza li hemm fil-preżent, huwa rrakkomandat li tiġi aġġornata sezzjoni 4.4 tal-SmPC tal-UE ta' Gliadel sabiex il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP, Health Care Professionals) jiġu mgħarrfa dwar dan ir-riskju potenzjali ta' bidliet fil-ħajt tal-arterji/vini tad-demm ċerebrali viċin il-wafer ta' Gliadel, inkluż riskju ta' anewriżma, li jista' jikkontribwixxi għal okkorrenza ta' emorraġġja ċerebrali jew aċċidenti ċerebrovaskulari bosta xhur wara l-impjantazzjoni ta' Gliadel u biex jiġu rakkomandati li jevitaw impjantazzjoni ta' wafers ta' Gliadel viċin arterji/vini ċerebrali kbar. Barra minn hekk, ta' min jinnota li dan ir-riskju potenzjali jista' jiġi mminimizzat billi tiġi evitata impjantazzjoni viċin arterji/vini ċerebrali kbar.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal carmustine (impjant) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom carmustine (impjant) mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati.

Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom carmustine (impjant) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Il-bidliet li ġejjin għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva impjant ta' carmustine huma rakkomandati (test għid **sottolinjati u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~):

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiżdied kif ġej:

Il-pazjenti li tkun qed issirilhom kranjotomija għal glioblastoma u impjantazzjoni ta' Impjant ta' GLIADEL għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minhabba kumplikazzjonijiet magħrufa tal-kranjotomija li jinkludu konvulżjonijiet, infezzjonijiet ġewwa l-kranju, fejqan tal-feriti anormali, ~~u~~ edema tal-moħħ **u pneumocephalus** (ara sezzjoni 4.8).

...//...

"Bidliet fil-ħajt tal-arterji/vini tad-demem ċerebrali li jinsabu viċin il-wafer ta' Gliadel, inkluż każijiet ta' aneurizmi li jwasslu għal fteuq ta' demem ċerebrali bosta xhur wara l-impjantazzjoni tal-wafer ta' Gliadel, ġew deskritti. L-impjantazzjoni ta' wafers ta' Gliadel viċin arterji/vini ċerebrali kbar għandha tiġi evitata."

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja "pneumocephalus" għandha tiżdied taħt l-SOC "Korriment, avvelenament, u kumplikazzjonijiet tal-proċedura" bi frekwenza **"mhux komuni"**.

...//...

L-avvenimenti avversi li ġejjin, mhux elenkati fit-tabella hawn fuq, kienu rappurtati fil-pazjenti ttrattati bl-Impjant ta' GLIADEL fl-istudji kollha. L-avvenimenti elenkati jew ma kinux preżenti qabel l-operazzjoni jew marru għall-aġar wara l-operazzjoni. Ma jistax jiġi ddeterminat jekk kienx l-Impjant ta' GLIADEL li kkawża dawn l-avvenimenti.

Avvenimenti Avversi f'pazjenti li qed jirċievu l-Impjant ta' GLIADEL

Klassi tal-organi		Avvenimenti avversi
...//...		
<u>Korriment, avvelenament, u kumplikazzjonijiet tal-proċedura</u>	<u>mhux komuni</u>	<u>"pneumocephalus"</u>
...//...		

"Każijiet ta' akkumulazzjoni ta' arja fis-sit tal-impjant, xi drabi assoċjati ma' sintomi newroloġiċi (emipleġja, afasja, aċċessjonijiet) ġew irrappurtati bi Gliadel."

Fuljett ta' Tagħrif

4. Effetti sekundarji possibbli:

effetti sekundarji mhux komuni (bejn 1 u 10 pazienti minn kull 1000)

Korriment, avvelenament, u kumplikazzjonijiet tal-proċedura

- **Pneumocephalus (akkumulazzjoni ta' arja fis-sit tal-impjant)**

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Mejju 2019
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	12 ta' Lulju 2019
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11 ta' Settembru 2019