

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

1. Pneumocephalus:

Kumulativt er det innrapportert 51 tilfeller av pneumocephalus med karmustin implantat. Akkumulering av intrakraniell luft er et normalt funn etter kraniotomi, og dette er vanligvis asymptomatisk og absorberes spontant. Det skal imidlertid bemerkes at i 26 av disse 51 tilfellene ble pneumocephalus rapportert sammen med andre hendelser, inkludert hjeneødem (27 rapporter), hemiplegi (10 rapporter), afasi (4 rapporter) og krampeanfallet (7 rapporter). En mulighet for at forekomst av pneumocephalus medfører alvorlige bivirkninger kan ikke benektes, og det er ikke mulig å helt utelukke en sammenheng mellom pneumocephalus og Gliadel. Det anses derfor nødvendig å oppdatere pkt. 4.4 og 4.8 i EU-preparatomtalen til Gliadel med bivirkningen pneumocephalus, med frekvens "mindre vanlig", basert på data fra kliniske intervensjonsstudier.

2. Endringer i lokale blodårer:

Blant de 219 rapportene om bivirkninger forbundet med blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser innrapportert med karmustin implantat, inneholdt tretten informasjon om vaskulære forandringer. Åtte rapporter beskrev effekter som oppsto i etterkant av kirurgi (vaskulær spasme (6), iskemisk slag (1), vaskulær disseksjon (1)), og de resterende fem rapportene beskrev effekter som oppsto mer enn 6 måneder etter kirurgi (aneurisme (2), iskemisk slag (2), vaskulitt (1)). De to godt dokumenterte tilfellene av aneurisme rapporterte endret blodårevegg, svært skjør i det ene tilfellet, og disseksjon av intima i det andre tilfellet.

Basert på prekliniske data og tilgjengelige data vedrørende farmakokinetiske egenskaper hos mennesker, kan lokal inflammasjon på grunn av karmustin ha visse effekter på nærliggende blodårer. Dette samsvarer også med flere kliniske anbefalinger om å unngå implantering av karmustin implantat i umiddelbar nærhet av store cerebrale årer.

I lys av hendelsenes alvorlighetsgrad og tatt i betraktning tilgjengelige holdepunkter, anbefales det derfor å oppdatere pkt. 4.4 i EU-preparatomtalen til Gliadel for å informere helsepersonell om denne mulige risikoen for endringer i veggen til cerebrale blodårer i nærheten av Gliadel implantat, inkludert risiko for aneurisme, som kan bidra til forekomst av hjerneblødning eller cerebrovaskulære hendelser flere måneder etter implantering av Gliadel, og å anbefale å unngå implantering av Gliadel implantat i umiddelbar nærhet av store cerebrale årer. I tillegg bemerkes det at denne mulige risikoen kan minimeres ved å unngå implantering i umiddelbar nærhet av store cerebrale årer.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for karmustin (implantat) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder karmustin (implantat) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres.

I den grad andre legemidler som inneholder karmustin (implantat) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet karmustin implantat anbefales (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~):

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal legges til som følger:

Pasienter som gjennomgår kraniotomi ved glioblastom og implantering av GLIADEL implantat skal overvåkes nøye i lys av kjente komplikasjoner ved kraniotomi, som omfatter kramper, intrakranielle infeksjoner, unormal sårtilheling, ~~og~~ hjerneødem og pneumocephalus (se pkt. 4.8).

...//...

Implantering av Gliadel i umiddelbar nærhet av store cerebrale blodårer bør unngås. Det er rapportert endringer i karveggen til cerebrale blodårer i nærheten av Gliadel implantatet, inkludert tilfeller av aneurisme som medfører hjerneblødning flere måneder etter at implantatet er satt inn.

- Pkt. 4.8

Bivirkningen "pneumocephalus" skal legges til under organklasser "Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer" med frekvens "**mindre vanlig**".

...//...

Følgende bivirkninger som ikke er listet opp i tabellen over, ble rapportert hos pasienter behandlet med GLIADEL implantat i alle studier. De oppførte hendelsene forelå enten ikke preoperativt eller ble forverret postoperativt. Det kan ikke fastslås om GLIADEL implantat forårsaket disse hendelsene.

Bivirkninger hos pasienter som fikk GLIADEL implantat

Organklasse		Bivirkninger
...//...		
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>	<u>mindre vanlige</u>	<u>pneumocephalus</u>
...//...		

"Tilfeller av luftakkumulering på implantatstedet, noen ganger forbundet med neurologiske symptomer (hemiplegi, afasi, krampeanfall), har vært rapportert med Gliadel."

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger:

mindre vanlige bivirkninger (mellom 1 og 10 av 1000 pasienter)

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

- Oppsamling av luft inne i hodet på stedet der implantatet er satt inn (pneumocephalus)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mai 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	12. juli 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. september 2019