

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

1. Odma wewnątrzczaszkowa:

Zaobserwowano łącznie 51 przypadków odmy wewnątrzczaszkowej w czasie stosowania karmustyny (implant). Śródczaszkowe nagromadzenie powietrza jest normalnym objawem obserwowanym po kraniotomii. Zwykle jest ono bezobjawowe, a powietrze ulega samoistnemu wchłonięciu. Należy jednak zauważyć, że w 26 z tych 51 przypadków wraz z odmą wewnątrzczaszkową występowały inne zdarzenia, w tym obrzęk mózgu (27 zgłoszeń), porażenie połowicze (10 zgłoszeń), afazja (4 zgłoszenia) i drgawki (7 zgłoszeń). Nie można wykluczyć możliwości, że wystąpienie odmy wewnątrzczaszkowej prowadzi do ciężkich zdarzeń niepożądanych, podobnie jak niemożliwe jest całkowite wykluczenie związku między odmą wewnątrzczaszkową a stosowaniem produktu leczniczego Gliadel. Dlatego, na podstawie danych z interwencyjnych badań klinicznych uważa się za konieczną aktualizację punktów 4.4 i 4.8 obowiązującej w UE Charakterystyki Produktu Leczniczego Gliadel i dodanie niepożądanego działania leku „odma wewnątrzczaszkowa” o częstości występowania „niezbyt często”.

2. Zmiany w miejscowych naczyniach krwionośnych:

Spśród 219 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych z krwotokami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz incydentami mózgowo-naczyniowymi, uzyskanych dla karmustyny (implant), 13 zawiera informacje o zmianach naczyniowych. W ośmiu zgłoszeniach opisano działania, do których doszło w następstwie zabiegu chirurgicznego [skurcz naczyń (6), udar niedokrwienny (1), rozwarstwienie naczyń (1)], a w pozostałych pięciu opisano działania, które wystąpiły po upływie ponad 6 miesięcy od zabiegu [tętniak (2), udar niedokrwienny (2), zapalenie naczyń (1)]. W dwóch dobrze udokumentowanych przypadkach tętniaków zgłoszono występowanie zmienionej ściany naczyń krwionośnych, w jednym przypadku charakteryzującej się znaczną kruchością, a w drugim rozwarstwieniem błony wewnętrznej.

Z danych nieklinicznych oraz z uzyskanych u ludzi dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych wynika, że miejscowy stan zapalny powstały wskutek zastosowania karmustyny może wykazywać pewne działania na pobliskie naczynia krwionośne. Obserwacja ta jest zgodna także z kilkoma zaleceniami klinicznymi, które radzą unikać implantacji wafli z karmustyną w pobliżu dużych naczyń mózgowych.

Dlatego też, z uwagi na ciężkość tych zdarzeń i z uwzględnieniem aktualnie dostępnych dowodów, zaleca się aktualizację punktu 4.4 obowiązującej w UE Charakterystyki Produktu Leczniczego Gliadel i dodanie informacji dla lekarzy o tym ryzyku zmian ściany mózgowych naczyń krwionośnych położonych w pobliżu wafli Gliadel, w tym o ryzyku tętniaka, które może się przyczyniać do wystąpienia krwotoku mózgowego lub incydentów mózgowo-naczyniowych po kilku miesiącach od implantacji produktu leczniczego Gliadel, a także zalecenia, by unikać implantacji wafli Gliadel w pobliżu dużych naczyń mózgowych. Ponadto zauważa się, że to ryzyko można ograniczyć do minimum, unikając implantacji w pobliżu dużych naczyń mózgowych.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących karmustyny (implant) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną karmustynę (implant) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR.

Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające karmustynę (implant) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zalecane są następujące zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną karmustynę (implant) (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Pacjentów poddawanych kraniotomii w związku z glejakiem wielopostaciowym i wszczepieniu implantu wafelkowego GLIADEL należy uważnie monitorować ze względu na znane powikłania kraniotomii, do których należą drgawki, zakażenia śródczaszkowe, nieprawidłowe gojenie rany, ~~oraz~~ obrzęk mózgu **i odma wewnątrzczaszkowa** (patrz punkt 4.8).

...//...

„Opisano zmiany ściany mózgowych naczyń krwionośnych położonych w pobliżu implantu wafelkowego Gliadel, w tym przypadki tętniaka prowadzące do krwawienia w mózgu po kilku miesiącach od implantacji wafli Gliadel. Należy unikać implantacji wafli Gliadel w pobliżu dużych naczyń mózgowych”.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane: „odma wewnątrzczaszkowa” należy dodać w kategorii „Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania **„niezbyt często”**.

...//...

Poniższe działania niepożądane, których nie wymieniono w tabeli powyżej, zgłaszano u pacjentów leczonych z zastosowaniem implantu wafelkowego GLIADEL we wszystkich badaniach. Wymienione zdarzenia albo nie występowały przed zabiegiem, albo nasiliły się po zabiegu. Nie jest możliwe ustalenie, czy zdarzenia te zostały wywołane wszczepieniem implantu GLIADEL.

Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali implant GLIADEL

Klasyfikacja układów i narządów		Działania niepożądane
...//...		
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>	<u>niezbyt często</u>	<u>„odma wewnątrzczaszkowa”</u>
...//...		

„Po zastosowaniu produktu leczniczego Gliadel zgłaszano przypadki nagromadzenia powietrza w miejscu implantacji, niekiedy powiązanego z objawami neurologicznymi (porażenie połowicze, afazja, drgawki)”.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane:

niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 1000)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

- **Odma wewnątrzczaszkowa (nagromadzenie powietrza w miejscu implantacji)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	12. lipca 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11. września 2019 r.