

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

1. Pneumoencéfalo:

Foram identificados, cumulativamente, 51 casos de pneumoencéfalo com o implante de carmustina. A acumulação de ar intracraniano é um achado normal após uma craniotomia e é, geralmente, assintomática e espontaneamente absorvida. Contudo, é de notar que em 26 destes 51 casos foi notificado pneumoencéfalo com outros acontecimentos, incluindo edema cerebral (27 notificações), hemiplegia (10 notificações), afasia (4 notificações) e convulsões (7 notificações). Não se pode negar a possibilidade de o aparecimento de pneumoencéfalo levar a AA graves e é impossível excluir por completo a associação do pneumoencéfalo com Gliadel. Por conseguinte, com base nos dados dos ensaios clínicos intervencionais, considera-se necessário atualizar as secções 4.4 e 4.8 do RCM da UE para o Gliadel com a RAM pneumoencéfalo, frequência “pouco frequente”.

2. Alterações nos vasos sanguíneos locais:

Entre as 219 notificações identificadas de acontecimentos adversos associados a hemorragias do sistema nervoso central e a acidentes vasculares cerebrais com o implante de carmustina, treze incluem informação sobre alterações vasculares. Oito notificações descreveram efeitos que ocorreram no seguimento da cirurgia (espasmo vascular (6), AVC isquémico (1), dissecção vascular (1)) e as restantes cinco notificações descreveram efeitos que se desenvolveram mais de 6 meses após a cirurgia (aneurisma (2), AVC isquémico (2), vasculite (1)). Os dois casos bem documentados de aneurisma relataram uma alteração da parede dos vasos sanguíneos, muito friável num caso e dissecção da íntima no segundo caso.

Com base em dados não clínicos e em dados humanos disponíveis sobre as propriedades farmacocinéticas, a inflamação local devido à carmustina poderá ter alguns efeitos sobre os vasos sanguíneos proximais. Isto também está em concordância com várias recomendações clínicas que recomendam que se evite a implantação do disco com carmustina em locais adjacentes aos grandes vasos cerebrais.

Assim, tendo em conta a gravidade dos acontecimentos e tendo em consideração a evidência atual, recomenda-se que se atualize a secção 4.4 do RCM para a UE de Gliadel, de modo a informar os profissionais de saúde sobre os potenciais riscos de alterações na parede dos vasos sanguíneos cerebrais situados próximo do disco de Gliadel, incluindo o risco de aneurisma, o que poderá contribuir para a ocorrência de hemorragia cerebral ou acidentes vasculares cerebrais vários meses após a implantação de Gliadel e recomendar que se evite a implantação de discos de Gliadel em posição adjacente aos grandes vasos cerebrais. Para além disso, é de notar que este potencial risco pode ser minimizado evitando a implantação adjacente aos grandes vasos cerebrais.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à carmustina (implante), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) carmustina (implante) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados.

Na medida em que outros medicamentos que contêm carmustina (implante) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo dos medicamentos que contêm a substância ativa carmustina (implante) (novo texto **sulinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve acrescentar-se uma advertência conforme se segue:

Os doentes submetidos a uma craniotomia devido a glioblastoma e a implantação de GLIADEL Implante devem ser cuidadosamente monitorizados tendo em conta as complicações conhecidas da craniotomia que incluem convulsões, infeções intracranianas, cicatrização anormal da ferida cirúrgica, e edema cerebral **e pneumoencéfalo** (ver secção 4.8).

...//...

"Foram descritas alterações na parede dos vasos sanguíneos cerebrais localizados próximo do disco de Gliadel, incluindo casos de aneurismas resultando em hemorragia cerebral vários meses após a implantação do disco de Gliadel. Deve evitar-se a implantação dos discos de Gliadel em posição adjacente aos grandes vasos cerebrais."

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa "pneumoencéfalo" deve ser acrescentada sob a CSO "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações" com uma frequência "**pouco frequente**".

...//...

Os seguintes acontecimentos adversos, não listados na tabela acima, foram notificados em doentes tratados com o GLIADEL Implante em todos os estudos. Os acontecimentos listados ou não estavam presentes no pré-operatório ou agravaram-se no pós-operatório. Não é possível determinar se GLIADEL Implante causou estes acontecimentos.

Acontecimentos adversos em doentes que receberam GLIADEL Implante

Classe de órgãos		Acontecimentos adversos
...//...		
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>	<u>pouco frequente</u>	<u>"pneumoencéfalo"</u>
...//...		

"Foram notificados casos de acumulação de ar no local de implante, por vezes associados a sintomas neurológicos (hemiplegia, afasia, convulsões) com Gliadel."

Folheto informativo

4. Efeitos secundários possíveis:

efeitos secundários pouco frequentes (entre 1 a 10 em cada 1.000 doentes)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

- **Pneumoencéfalo (acumulação de ar no local de implante)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de maio de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	12 de julho de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de setembro de 2019