

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

1. Pneumocefalie:

Cumulativ, au fost regăsite 51 cazuri de pneumocefalie la utilizarea de carmustină implant. Acumularea intracraniană de aer este o constatare normală în urma craniotomiei și este de obicei asimptomatică și se absoarbe spontan. Cu toate acestea, trebuie menționat faptul că, în 26 din aceste 51 cazuri, pneumocefalia a fost raportată împreună cu alte evenimente, inclusiv edem cerebral, (27 raportări), hemiplegie (10 raportări), afazie (4 raportări) și crize convulsive (7 raportări). Nu poate fi negată o posibilitate ca debutul pneumocefaliei să determine EA grave și este imposibil să se excludă complet asocierea pneumocefaliei cu Gliadel. Prin urmare, se consideră necesară actualizarea pct. 4.4 și 4.8 din RCP UE pentru Gliadel cu reacția adversă pneumocefalie, categoria de frecvență „mai puțin frecvente”, pe baza datelor provenite din studiile clinice intervenționale.

2. Modificări la nivelul vaselor de sânge locale:

Dintre cele 219 raportări de evenimente adverse asociate cu hemoragii ale sistemului nervos central și accidente cerebrovasculare regăsite la utilizarea de carmustină implant, 13 includ informații privind modificările vasculare. Opt raportări au descris efecte apărute în urma intervenției chirurgicale (vasospasm (6), accident vascular cerebral ischemic (1), disecție vasculară (1)) și cele 5 raportări rămase au descris efecte apărute la mai mult de 6 luni după intervenția chirurgicală (anevrism (2), accident vascular cerebral ischemic (2), vasculită (1)). În cele 2 cazuri bine documentate de aneurisme s-a raportat o modificare a peretelui vascular, foarte friabil în unul din cazuri, și disecția intimei pentru cel de al doilea.

Pe baza datelor non-clinice și a datelor disponibile la om privind proprietățile farmacocinetice, inflamația locală cauzată de carmustină poate avea unele efecte asupra vaselor de sânge proximale. Acest aspect concordă, de asemenea, cu mai multe recomandări clinice care prescriu evitarea implantării plăcuței cu carmustină în zone adiacente cu vasele cerebrale mari.

Prin urmare, având în vedere gravitatea evenimentelor și luând în considerare corpusul evidențelor, se recomandă actualizarea pct. 4.4 al RCP UE pentru Gliadel pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la acest risc potențial de modificări ale peretelui vaselor sangvine cerebrale situate în apropierea plăcuței cu Gliadel, inclusiv riscul de aneurism, care poate contribui la apariția hemoragiei cerebrale sau a accidentelor cerebrovasculare la câteva luni după implantarea Gliadel și pentru a recomanda evitarea implantării plăcuțelor Gliadel adiacent cu vasele cerebrale mari. În plus, se menționează că acest risc potențial poate fi redus la minimum prin evitarea implantării Gliadel adiacent cu vasele cerebrale mari.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru carmustină (implant), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin carmustină (implant) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS.

În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin carmustină (implant) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantul/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Se recomandă următoarele modificări la informațiile referitoare la medicamentele care conțin substanța activă carmustină implant (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~):

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o avertizare, după cum urmează:

Pacienții care efectuează craniotomie pentru glioblastom și implantarea implantului GLIADEL trebuie monitorizați atent, având în vedere complicațiile craniotomiei, care includ convulsii, infecție intracraniană, vindecare anormală a plăgilor și edem cerebral **și pneumocefalie** (vezi pct. 4.8).

...//...

„Au fost descrise modificări ale vaselor sangvine cerebrale situate în apropierea plăcutei cu Gliadel, inclusiv cazuri de anevrisme care au determinat hemoragie cerebrală la câteva luni după implantarea plăcutei Gliadel. Implantarea plăcutelor Gliadel adiacent cu vase cerebrale mari trebuie evitată.”

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă: „pneumocefalie” trebuie adăugată la rubrica „Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate” din cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu categoria de frecvență „mai puțin frecvente”.

...//...

Următoarele reacții adverse, care nu sunt listate în tabelul de mai sus, au fost raportate la pacienții tratați cu implant GLIADEL în toate studiile. Evenimentele listate nu au fost prezente preoperator sau s-au agravat postoperator. Nu se poate determina dacă implantul GLIADEL a cauzat aceste evenimente.

Evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat implantul GLIADEL

Clasificarea pe aparate		Evenimente adverse
...//...		
<u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u>	<u>mai puțin frecvente</u>	<u>„pneumocefalie”</u>
...//...		

„Au fost raportate cazuri de acumulare de aer la locul implantului, uneori asociate cu simptome neurologice (hemiplegie, afazie, crize convulsive) în legătură cu Gliadel.”

Prospect

4. Reactii adverse posibile:

reactii adverse mai puțin frecvente (între 1 și 10 pacienți din fiecare 1000)

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

- **Pneumocefalie (acumulare de aer la locul implantului)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din mai 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	12 iulie 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 septembrie 2019