

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutí (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

1. Pneumocefalus:

V súvislosti s implantátom karmustínu sa zistilo celkom 51 prípadov pneumocefalu. Intrakraniálne hromadenie vzduchu je po kraniotómii normálnym nálezom a obvykle sa bez príznakov a spontánne vstrebe. Je však potrebné poznamenať, že pri 26 z týchto 51 prípadov bol pneumocefalus hlásený s inými udalosťami, vrátane edému mozgu (27 hlásení), hemiplégie (10 hlásení), afázie (4 hlásenia) a kŕčov (7 hlásení). Možnosť, že vznik pneumocefalu vedie k závažným nežiaducim udalostiam nie je možné poprieť a nie je možné úplne vylúčiť súvislosť pneumocefalu s Gliadelom. Na základe údajov z intervenčných klinických skúšaní sa preto považuje za potrebné aktualizovať časti 4.4 a 4.8 v európskom súhrne charakteristických vlastností lieku Gliadel o nežiaducu liekovú reakciu pneumocefalus s frekvenciou výskytu „menej časté“.

2. Zmeny lokálnych krvných ciev:

V súvislosti s implantátom karmustínu sa medzi 219 hláseniami nežiaducich udalostí spojených s krvácaním v centrálnom nervovom systéme a cerebrovaskulárnymi príhodami trinásť z nich týkalo informácií o zmene ciev. Osem hlásení popisovalo javy, ktoré sa vyskytli ako následok operácie (cievny spazmus (6), ischemickú mozgovú príhodu (1), disekciu cievy (1)) a zvyšných päť hlásení popisovalo účinky, ktoré sa rozvinuli po viac ako 6 mesiacoch po operácii (aneurizma (2), ischemická mozgová príhoda (2), vaskulitída (1)). V dvoch dobre dokumentovaných prípadoch aneuryzmom boli hlásené zmeny cievnej steny, ktorá bola v jednom prípade veľmi krehká a v druhom prípade bola prítomná disekcia intimy.

Na základe predklinických údajov a dostupných údajov o farmakokinetických vlastnostiach u ľudí môže mať lokálny zápal spôsobený karmustínom určitý vplyv na proximálne krvné cievy. To je tiež v súlade s niekoľkými klinickými odporúčaniami vyhnúť sa implantácii plátku karmustínu na miesta v blízkosti veľkých mozgových ciev.

S ohľadom na závažnosť udalostí a berúc do úvahy súčasný dôkazový materiál sa odporúča aktualizovať časť 4.4 európskeho súhrnu charakteristických vlastností lieku Gliadel, aby boli zdravotnícki pracovníci informovaní o tomto potenciálnom riziku zmien steny mozgových ciev v blízkosti plátku Gliadelu, vrátane rizika aneuryzmy, ktorá môže prispieť k výskytu cerebrálneho krvácania alebo mozgových príhod niekoľko mesiacov po implantácii Gliadelu a preto sa odporúča vyhýbať sa implantácii plátku Gliadelu na miesta v blízkosti veľkých mozgových ciev. Navyše je potrebné poznamenať, že toto potenciálne riziko je možné minimalizovať, keď sa zamedzí implantácii na miesta v blízkosti veľkých mozgových ciev.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre karmustín (implantát) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) karmustín (implantát) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené.

CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce karmustín (implantát), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Odporúčajú sa nasledujúce zmeny v informáciách o lieku, ktoré obsahujú karmustín (implantát) (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Pacienti, ktorí podstupujú kraniotómiu z dôvodu glioblastómu a implantácie Implantátu GLIADEL majú byť starostlivo sledovaní vzhľadom na známe komplikácie kraniotómie, ktoré zahŕňajú kŕče, intrakraniálne infekcie, abnormálne hojenie rany, a opuch mozgu **a pneumocefalus** (pozri časť 4.8).

...//...

"Boli popísané zmeny steny mozgových krvných ciev, ktoré sa nachádzajú v blízkosti plátku Gliadelu, vrátane prípadov aneuryziem vedúcich k mozgovému krvácaniu niekoľko mesiacov po implantácii plátku Gliadelu. Je potrebné vyhnúť sa implantácii plátku Gliadelu na miesta v blízkosti veľkých mozgových ciev."

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov "Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu" sa má pridať nasledujúca nežiaduca reakcia „pneumocefalus“ s frekvenciou výskytu „menej časté“.

...//...

Nasledujúce nežiaduce udalosti, ktoré nie sú uvedené v tabuľke vyššie, boli hlásené u pacientov liečených Implantátom GLIADEL vo všetkých štúdiách. Uvedené udalosti neboli prítomné pred operáciou alebo sa zhoršili po operácii. Nedá sa určiť, či boli tieto udalosti spôsobené Implantátom GLIADEL.

Nežiaduce udalosti u pacientov po implantácii Implantátu GLIADEL

Trieda orgánových systémov		Nežiaduce udalosti
...//...		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>	<u>menej časté</u>	<u>"pneumocefalus"</u>
...//...		

"Pri použití Gliadelu boli hlásené prípady akumulácie vzduchu v mieste implantácie, ktoré boli niekedy spojené s neurologickými príznakmi (hemiplégia, afázia, kŕče)."

Písomná informácia pre používateľa

4. Možné vedľajšie účinky:

Menej časte vedľajšie účinky (medzi 1 a 10 pacientov z 1 000)

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

- **Pneumocefalus (hromadenie vzduchu v mieste implantácie)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 05/2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	12/07/2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11/09/2019