

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

1. Pnevmocefalus:

Kumulativno so pri vsadkih s karmustinom ugotovili 51 primerov pnevmocefalusa. Kopičenje intrakranialnega zraka je po kraniotomiji normalna ugotovitev in je navadno asimptomatsko, zrak pa se spontano absorbira. Treba pa je omeniti, da so pri 26 od teh 51 primerov poročali o pnevmocefalusu skupaj z drugimi dogodki, vključno z možganskim edemom (27 poročil), hemiplegijo (10 poročil), afazijo (4 poročila) in napadi krčev (7 poročil). Možnosti, da nastop pnevmocefalusa povzroči resne neželene dogodke, ni mogoče zanikati in nemogoče je popolnoma izključiti povezavo pnevmocefalusa z zdravilom Gliadel. Zato menimo, da je treba na podlagi podatkov iz intervencijskih kliničnih preskušanj poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila v EU za zdravilo Gliadel posodobiti z neželenim učinkom pnevmocefalus, pogostnost "občasni".

2. Spremembe v lokalnih krvnih žilah:

Med 219 poročili o neželenih dogodkih, povezanih s krvavitvami v centralnem živčevju in cerebrovaskularnimi incidenti, ki so jih pridobili za vsadke s karmustinom, jih je 13 vsebovalo podatke o vaskularnih spremembah. Osem poročil je opisovalo učinke, ki so nastopili po operaciji (vaskularni spazem (6), ishemična možganska kap (1), disekcija žile (1)), preostalih pet poročil pa je opisovalo učinke, ki so se razvili več kot 6 mesecev po operaciji (anevrizma (2), ishemična možganska kap (2), vaskulitis (1)). Pri dveh dobro dokumentiranih primerih anevrizem so poročali o spremenjeni steni krvne žile, ki je bila v enem primeru zelo krhka, v drugem pa je nastopila disekcija intime.

Na podlagi predkliničnih podatkov in razpoložljivih podatkov o farmakokinetičnih lastnostih pri ljudeh bi lahko imelo lokalno vnetje zaradi karmustina nekatere učinke na proksimalne krvne žile. To se tudi sklada z več kliničnimi priporočili, ki priporočajo, naj se zdravniki izogibajo vsaditvi ploščic karmustina na mestih tik ob velikih možganskih žilah.

Zato se glede na resnost dogodkov in upoštevajoč trenutno zbrane dokaze priporoča posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila v EU za zdravilo Gliadel, da se zdravstvene delavce obvesti o tem možnem tveganju za spremembe v stenah možganskih krvnih žil v neposredni bližini ploščice zdravila Gliadel, vključno s tveganjem za anevrizmo, ki lahko prispevajo k nastopu možganskih krvavitev ali cerebrovaskularnih incidentov več mesecev po vsaditvi zdravila Gliadel, in da se odsvetuje vsaditev ploščic zdravila Gliadel v neposredni bližini velikih možganskih žil. Poleg tega se omeni, da se lahko to možno tveganje kar najbolj zmanjša, tako da se izognemo vsaditvam tik ob velikih možganskih žilah.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za karmustin (vsadek) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) karmustin (vsadek), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR.

Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo karmustin (vsadek), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU,

skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Priporočamo naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo učinkovino karmustin (vsadek) (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Bolnike, ki so imeli kraniotomijo zaradi glioblastoma in vsaditev zdravila GLIADEL Implant, je treba natančno spremljati zaradi znanih zapletov kraniotomije, ki vključujejo konvulzije, intrakranialne infekcije, nenormalno celjenje ran in možganski edem **in pnevmocefalus** (glejte poglavje 4.8).

...//...

"Opisali so spremembe v steni možganskih krvnih žil v bližini ploščice zdravila Gliadel, vključno s primeri anevrizem, ki povzročijo možgansko krvavitev več mesecev po vsaditvi ploščice zdravila Gliadel. Vsaditvi ploščic zdravila Gliadel v neposredni bližini velikih možganskih žil se je treba izogibati."

- Poglavje 4.8

Naslednji neželeni učinek "pnevmocefalus" je treba dodati pod organski sistem "Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih" s pogostnostjo **"občasni"**.

...//...

O naslednjih neželenih dogodkih, ki niso navedeni v predhodni preglednici, so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom GLIADEL Implant v vseh študijah. Navedeni dogodki bodisi niso bili prisotni predoperativno bodisi so se poslabšali pooperativno. Ni mogoče ugotoviti, ali je zdravilo GLIADEL Implant povzročilo te dogodke.

Neželeni dogodki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo GLIADEL Implant

Organski sistem	Neželeni dogodki	
...//...		
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>	<u>občasni</u>	<u>"pnevmocefalus"</u>
...//...		

"Pri zdravilu Gliadel so poročali o primerih kopičenja zraka na mestu vsadka, ki je bilo včasih povezano z nevrološkimi simptomi (hemiplegija, afazija, napadi krčev)."

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki:

občasni neželeni učinki (med 1 in 10 bolniki na 1000 bolnikov)

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

- **pnevmocefalus (kopičenje zraka na mestu vsadka)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh (maj 2019)
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	12. julij 2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. september 2019