

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

1. Pneumocefalus:

51 fall med pneumocefalus med karmustininplantat söktes fram kumulativt. Ansamling av intrakraniell luft är ett normalt fynd efter kraniotomi och är vanligen asymtomatisk och absorberas spontant. Det bör dock noteras att för 26 av dessa 51 fall rapporterades pneumocefalus samtidigt med andra händelser såsom hjärnödemed (27 rapporter), hemiplegi (10 rapporter), afasi (4 rapporter) och krampanfall (7 rapporter). Möjligheten att debuten av pneumocefalus leder till allvarliga biverkningar kan inte förnekas och det går inte att helt utesluta ett samband mellan pneumocefalus och Gliadel. Det anses därför nödvändigt att uppdatera avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för Gliadel inom EU med biverkningen pneumocefalus, frekvens "mindre vanlig", baserat på data från kliniska interventionsprovningar.

2. Lokala förändringar av blodkärl:

Av de 219 rapporterna om biverkningar förknippade med blödningar i centrala nervsystemet och stroke som söktes fram med karmustininplantat, inkluderade tretton information om vaskulära förändringar. Åtta rapporter beskrev effekter som inträffade efter operationen (vaskulär spasm [6], ischemisk stroke [1], vaskulär dissektion [1]) och de återstående fem rapporterna beskrev effekter som utvecklades mer än 6 månader efter operationen (aneurysm [2], ischemisk stroke [2], vaskulit [1]). De två väldokumenterade fallen av aneurysm rapporterade förändring av kärlväggen, i det ena fallet såsom varande mycket spröd och i det andra fallet intimadissektion.

Baserat på icke-kliniska data och tillgängliga humandata om farmakokinetiska egenskaper, kan lokal inflammation orsakad av karmustin ha vissa effekter på närliggande blodkärl. Detta är också i linje med flera kliniska rekommendationer som rekommenderar att implantation av karmustinskiva ska undvikas i närheten av stora cerebrala kärl.

Med hänsyn till allvaret av händelserna och med tanke på den aktuella mängden evidens, rekommenderas att avsnitt 4.4 i produktresumén för Gliadel inom EU uppdateras för att informera vårdpersonal om denna potentiella risk för förändringar av kärlväggen i cerebrala kärl nära Gliadel-skivan, såsom risken för aneurysm, som kan bidra till fall av cerebral blödning eller stroke flera månader efter implantation av Gliadel, samt en rekommendation att undvika implantation av Gliadel-skivor nära stora cerebrala kärl. Det noteras även att denna potentiella risk kan minimeras genom att implantation nära stora cerebrala kärl undviks.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för karmustin (implantat) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller karmustin (implantat) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras.

I den mån ytterligare läkemedel som innehåller karmustin (implantat) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Följande ändringar av produktinformationen om läkemedel som innehåller den aktiva substansen karmustin i implantat rekommenderas (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken):

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Patienter som genomgår kraniotomi för glioblastom och implantation av GLIADEL-implantat ska övervakas noggrant med avseende på kända komplikationer vid kraniotomi som omfattar kramper, intrakraniella infektioner, onormal sårhäkning, och hjärnödem och pneumocefalus (se avsnitt 4.8).

...//...

"Förändringar i kärlväggen i cerebrala blodkärl nära Gliadel-skivan, inklusive fall med aneurysm som ledde till cerebral blödning flera månader efter implantation av Gliadel-skivan, har beskrivits. Implantation av Gliadel-skivor nära stora cerebrala kärl ska undvikas."

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning "pneumocefalus" ska läggas till under "Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer" med frekvensen "**mindre vanliga**".

...//...

Följande biverkningar, som inte anges i ovanstående tabell, rapporterades hos patienter som behandlades med GLIADEL-implantat i alla studier. De angivna biverkningarna förekom antingen inte preoperativt eller försämrades postoperativt. Huruvida GLIADEL-implantat orsakade dessa biverkningar kan inte fastställas.

Biverkningar hos patienter som fått GLIADEL-implantat

Organklass		Biverkningar
...//...		
<u>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>	<u>mindre vanliga</u>	<u>"pneumocefalus"</u>
...//...		

"Fall med luftansamling vid implantatstället, ibland förknippat med neurologiska symtom (hemiplegi, afasi, anfall) har rapporterats vid användning av Gliadel."

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar:

mindre vanliga biverkningar (mellan 1 och 10 patienter av 1 000)

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

- **Pneumocefalus (luftansamling vid implantatstället)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande	Maj 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 juli 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 september 2019