Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

GLIADEL 7.7 mg Impianto
Carmustina

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere GLIADEL Impianto, perché contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è GLIADEL e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare l'impianto GLIADEL
3. Come sono usati gli impianti GLIADEL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GLIADEL
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Cos'è GLIADEL e a cosa serve

Gli impianti GLIADEL consentono di diffondere la carmustina direttamente nel sito del tumore cerebrale. La carmustina appartiene ad un gruppo di sostanze anti-cancerose che consentono di lottare contro la proliferazione di certe cellule tumorali localizzate nel cervello, come complemento dell'intervento chirurgico.

L'impianto di GLIADEL può essere usato in combinazione con la radiazione nel trattamento dei tumori del cervello.

È stato dimostrato che gli impianti GLIADEL prolungano la sopravvivenza di pazienti colpiti da tumore cerebrale.

2. Cosa deve sapere prima di usare l'impianto GLIADEL

Non usi GLIADEL se è allergico alla carmustina o al polifeprosan 20.

Avvertenze e precauzioni
Dopo l'intervento per la rimozione del tumore al cervello e l'inserimento degli impianti GLIADEL, il Suo medico o chirurgo monitoreranno attentamente la possibile insorgenza di complicanze note. In alcuni casi il chirurgo potrà dover ri-operare (a causa di complicanze o recidiva tumorale). Le complicanze includono:
- Convulsioni (crisi convulsive)
- Infezioni del cervello (infezioni all'interno della cavità cranica)
- Edema cerebrale
- Perdite di fluido cerebrospinale
- Problemi di guarigione della ferita chirurgica

Il medico La terrà sotto stretta osservazione nel caso Lei assuma farmaci steroidei per evidare edemi o ipertensione cerebrale.

Prima di inserire gli impianti, il chirurgo potrebbe dover chiudere un canale interno al cervello per evitare la penetrazione degli impianti, che potrebbe causare un accumulo di fluido all'interno della cavità cranica.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dopo l'inserimento degli impianti Gliadel, le immagini cliniche possono rilevare un edema cerebrale dovuto ad un accumulo di fluido e all'infiammazione causata dagli impianti di Gliadel o dalla progressione della patologia tumorale.

Altri medicinali e GLIADEL Impianti
Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale. GLIADEL Impianti non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È stato osservato che il principio attivo, la carmustina, ha influenzato negativamente lo sviluppo del feto. GLIADEL Impianti non deve essere usato nelle donne durante la gravidanza e l'allattamento.
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per 6 mesi dopo l'inserimento degli impianti GLIADEL. Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive per 90 giorni dopo l'inserimento degli impianti GLIADEL.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
La guida di veicoli e l'uso di macchinari non sono raccomandati dopo il trattamento. Verifichi con il suo medico se può guidare veicoli o usare attrezzi o macchinari.

3. Come sono usati gli Impianti GLIADEL

L'uso degli impianti GLIADEL è rigorosamente riservato a pazienti adulti.

Il chirurgo o il farmacista si assicurerà che il prodotto sia disponibile al momento dell'operazione. Dopo l'escissione del tumore cerebrale, il chirurgo inserirà un massimo di otto impianti nello spazio che il tumore occupava. Gli impianti vengono collocati in modo da coprire il tumore il meglio possibile. Dopo l'operazione, gli impianti si sciolgono lentamente in circa due o tre settimane, rilasciando la carmustina sulle cellule circostanti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di GLIADEL, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, GLIADEL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota effetti indesiderati non citati nel presente foglio, o se ritiene grave uno degli effetti citati, ne informi subito il suo medico.

Gli eventi indesiderati più comuni osservati durante i test sia nel glioma maligno appena diagnosticato (tumore cerebrale) (120 pazienti) che nel glioma maligno ricorrente diagnosticato (110 pazienti) sono indicati di seguito.

Le quattro categorie sottostanti di effetti indesiderati sono eventualmente legate all'uso degli impianti GLIADEL.

1. Gli **attacchi (epilettici)** sono stati molto comuni. La maggior parte di essi aveva un'intensità da lieve a moderata ed è avvenuta entro i 5 giorni successivi all'intervento chirurgico.

2. Anche **l'edema cerebrale** è stato molto comune. L'edema cerebrale significa che è necessario eseguire un nuovo intervento chirurgico, o per rimuovere gli impianti o i resti di essi.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

3. Anche **i problemi di cicatrizzazione della ferita chirurgica da lievi a** gravi sono stati molto comuni.

4. Comuni sono state **infezioni al cervello** (infezioni all'interno del cranio) come la meningite o ascessi (raccolta di pus).

Durante i test, sono stati osservati sui pazienti gli effetti collaterali riportati di seguito. Gli effetti collaterali erano simili a quelli riscontrati sui pazienti con chirurgia per cancro al cervello senza inserimento dell'impianto di GLIADEL.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Disturbi psichiatrici
Depressione

- Patologie del sistema nervoso
Debolezza, in particolare da un lato del corpo; convulsioni (spasmi); stato confusionale; cefalea; edema cerebrale; sonnolenza; problemi di elocuzione

- Patologie vascolari
Infiammazione vascolare.

- Patologie gastrointestinali
Nausea; vomito; costipazione.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eruzione cutanea; caduta di capelli.

- Patologie renali e urinarie
Infezione urinaria.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Peggioramento delle condizioni generali; infezione; mal di testa; senso di debolezza; febbre o dolore; cicatrizzazione anormale (lenta) della ferita chirurgica.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Riduzione della quantità di globuli rossi, che può rendere la pelle pallida e causare affaticamento e affanno; riduzione della quantità di piastrine ematiche che aumentano i rischi di sanguinamenti; aumento della quantità di globuli bianchi.

- Patologie endocrine (problemi ormonali)

Diabete mellito (concentrazione anormalmente elevata di zuccheri nel sangue).

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Edema periferico (eccesso di liquido nelle braccia o nelle gambe); scarsa concentrazione di sodio nel sangue, che genera affaticamento e stato confusionale, contrazione dei muscoli, spasmi e coma; livelli alti di zucchero nel sangue; scarsa concentrazione di potassio nel sangue, che può generare debolezza muscolare, contrazione o ritmo cardiaco anomalo.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Disturbi psichiatrici
Alterazioni della personalità; ansia eccessiva; pensiero anormale; allucinazioni; insonnia (sonno di non buona qualità).

- Patologie del sistema nervoso
Amnesia (perdita di memoria); aumento della pressione arteriosa nel cranio dovuta ad un eccesso di liquido; paralisi del viso; mancanza di coordinazione; insensibilità; sensazioni di bruciore e di pizzicore anomale; difficoltà a camminare, capogiro; crisi epilettiche (spasmi); tremori; meningite (infiammazione alla testa); ascesso (raccolta di pus); perdita di coscienza.

- Patologie dell'occhio
Vista offuscata o anormale; gonfiore del contorno degli occhi; dolore agli occhi.

- Patologie vascolari
Sanguinamento; pressione del sangue elevata o bassa

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Infezioni polmonari o polmonite, con affanno, tosse e aumento della temperatura.

- Patologie gastrointestinali
Infezione microbica della bocca; diarrea; costipazione; incontinenza fecale (feci incontrollate); difficoltà a deglutire; sanguinamenti nello stomaco o nell'intestino.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Eruzione cutanea

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo
Infezione generale.

- Patologie renali e urinarie
Infezioni delle vie urinarie; incontinenza urinaria.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Dolore addominale, alla schiena e al petto; gonfiore al volto; ascesso (raccolta di pus); ferita accidentale; reazione allergica; dolore al collo e infezione del sistema sanguigno.

Effetti indesiderati non comuni (tra 1 e 10 pazienti su 1.000)
Traumatismi, avvelenamenti e complicazioni da procedura

Pneumocefalo (accumulo di aria in sede di impianto)

Segnalazione degli effetti indesiderati:

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo : https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare gli Impianti GLIADEL

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Conservare in congelatore alla temperatura di -20°C o inferiore.

Le buste esterne non aperte possono essere tenute ad una temperatura non superiore a 22°C per un periodo massimo di sei ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il prodotto può essere ricongelato solo una volta, se le buste non sono state aperte e sono state tenute per un periodo massimo di 6 ore ad una temperatura non superiore a 22°C. Dopo il ricongelamento, il prodotto deve essere usato entro 30 giorni.

Non usi GLIADEL dopo la data di scadenza riportata sulla confezione esterna e/o sulla busta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato. Il chirurgo o il farmacista dell'ospedale verificheranno la data di scadenza prima dell'uso degli impianti.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contengono gli impianti GLIADEL

- Il principio attivo è la carmustina. Ogni impianto contiene 7,7 mg di carmustina
- L'altro ingrediente è polifeprosan 20.

Descrizione dell'aspetto di GLIADEL e contenuto della confezione

GLIADEL è disponibile in confezioni da otto impianti discoidi piatti di colore bianco sporco/giallo pallido. Ogni impianto è imballato individualmente in una busta coperta da un foglio di alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'A.I.C

MGI PHARMA GmbH
Edmund-Rumpler- Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germania
Tel: +44 (0) 208 600 1400
Fax: +44 (0) 208 600 1401
Email: eumedinfo@eisai.net

Produttore 1 (Importatore)
ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED
Finnabair Industrial Estate,
Dundalk,
Co. Louth, A91 P9KD
Ireland
Tel: +353 42 932 0718
Fax: +353 42 932 0718

Produttore 2 (Importatore)
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, BT63 5QD, United Kingdom
Tel: +44 (0)28 3836 3363
Fax: +44 (0)28 3836 3300

Concessionario per la vendita: Eisai srl - Via Giovanni Spadolini 5, 20141 Milano (MI)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il :

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

NOTA INFORMATIVA PER I PROFESSIONISTI MEDICI O OPERATORI SANITARI

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLIADEL 7,7 MG Impianto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun impianto contiene 7,7 mg di carmustina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto.
Impianto discoide piatto color bianco sporco/giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di GLIADEL Impianto è indicato nel trattamento di pazienti adulti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia.

L'uso di GLIADEL Impianto è indicato come aggiunta all'intervento chirurgico nel trattamento di pazienti adulti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate mediante esami istologici e per i quali è indicata la resezione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Da utilizzarsi solamente per somministrazione intralesionale
Ciascun GLIADEL Impianto contiene 7,7 mg di carmustina, con una dose totale di 61,6 mg quando otto impianti vengono posizionati nella cavità di resezione del tumore.

Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di GLIADEL Impianto in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state comprovate. Non sono disponibili dati a riguardo.

Modo di somministrazione

Se la dimensione e la morfologia della cavità di resezione lo consentono, si raccomanda di posizionare un massimo di otto impianti. È possibile usare impianti divisi a metà, ma gli impianti suddivisi in più di due parti devono essere gettati negli appositi contenitori per lo smaltimento di rifiuti a rischio biologico (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda di posizionare gli impianti nella cavità di resezione estraendoli direttamente dalla confezione sterile interna. Per fissare gli impianti alla superficie della cavità è possibile posizionare su di essi della cellulosa ossidata rigenerata (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo carmustina o a uno qualsiasi degli eccipienti di GLIADEL.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti sottoposti a craniotomia per glioblastoma e all'applicazione di GLIADEL (Impianto) devono essere tenuti sotto stretto controllo a causa delle note complicazioni della craniotomia che includono convulsioni, infezioni intracraniche, anomala cicatrizzazione dell'incisione, edema cerebrale e pneumocefalo (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). In pazienti trattati con GLIADEL Impianto sono stati osservati casi di effetto massa intracerebrale non sensibili ai corticosteroidi, compreso un caso in cui si è verificata l'insorgenza di ernia cerebrale. È essenziale monitorare attentamente i pazienti trattati con GLIADEL Impianto per rilevare l'eventuale edema cerebrale/ipertensione intracranica con il conseguente uso di steroidi (vedere paragrafo 4.8). La perdita di liquido cerebrospinale (CSF) è stata più frequente nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto. Si raccomanda di eseguire con cautela la chiusura ermetica della dura madre e delle incisioni locali (vedere paragrafo 4.8).
Sono state osservate modificazioni della parete dei vasi sanguigni cerebrali situati in prossimità del discoide di Gliadel, inclusi casi di aneurisma con conseguente sanguinamento cerebrale vari mesi dopo l'impianto di tali discoidi. Deve essere evitato l'impianto dei discoidi di Gliadel in prossimità dei grandi vasi sanguigni cerebrali.

Lo sviluppo di edema cerebrale con effetto massa (dovuto a recidiva tumorale, infezione intracranica o necrosi) può richiedere un ulteriore intervento chirurgico e, in alcuni casi, la rimozione di GLIADEL Impianto o dei suoi residui.

Per impedire la migrazione degli impianti nel sistema ventricolare e la possibilità di conseguente idrocefalo ostruttivo, deve essere evitata la comunicazione tra la cavità di resezione chirurgica e il sistema ventricolare. Se esiste una comunicazione con diametro maggiore di quello dell'impianto, essa va chiusa prima del posizionamento di GLIADEL Impianto.

La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica possono mostrare un accrescimento del tessuto cerebrale circostante la cavità di resezione dopo il posizionamento degli impianti di GLIADEL. Tale accrescimento può essere indicativo di edema e infiammazione causati dagli impianti di GLIADEL o dalla progressione tumorale.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per almeno 6 mesi dopo l'inserimento di GLIADEL Impianto.

È necessario raccomandare ai pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile di usare misure contraccettive efficaci per almeno 90 giorni dopo l'inserimento di GLIADEL Impianto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni di GLIADEL Impianto con altri medicinali o con la chemioterapia non sono state formalmente valutate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi su GLIADEL Impianto in donne in stato di gravidanza né studi per la valutazione della tossicità riproduttiva di GLIADEL Impianto.

La carmustina, il principio attivo di GLIADEL Impianto, se somministrata sistemicamente, può avere effetti genotossici e può influenzare negativamente lo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3). GLIADEL Impianto, pertanto, non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per almeno 6 mesi dopo l'inserimento di GLIADEL Impianto.

È necessario raccomandare ai pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile di usare misure contraccettive efficaci per almeno 90 giorni dopo l'inserimento di GLIADEL Impianto. Qualora, nonostante tutto, si consideri necessario l'uso di GLIADEL Impianto durante la

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. Le pazienti che rimangono incinte dopo l'inserimento di GLIADEL Impianto devono richiedere una consulenza genetica.

Allattamento

Non è noto se i componenti di GLIADEL Impianto vengano escreti nel latte umano. Poiché alcuni farmaci vengono escreti nel latte umano e a causa del rischio potenziale di gravi reazioni indesiderate alla carmustina in neonati allattati al seno, l'allattamento al seno è controindicato.

Fertilità:

Non sono stati condotti studi sull'impatto di GLIADEL Impianto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GLIADEL Impianto non influisce sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Tuttavia, la craniotomia e GLIADEL Impianto possono causare disturbi del sistema nervoso e della vista. Pertanto il paziente deve essere avvertito del potenziale effetto di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La gamma di effetti indesiderati osservati in pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità e gliomi maligni ricorrenti è stata in genere coerente con quella osservata in pazienti sottoposti a craniotomia per gliomi maligni.

Gli effetti indesiderati molto comuni (≥ 1/10), comuni (da ≥ 1/100 a < 1/10) e non comuni (da ≥ 1/1,000 a < 1/100) osservati nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto durante i trial clinici sono elencati di seguito.

Nell'ambito di ogni frequenza di gruppo, gli effetti indesiderati devono essere presentati in ordine decrescente di gravità.

Intervento chirurgico primario
I seguenti dati sono relativi alle reazioni avverse verificatesi più di frequente e osservate nel 5% o più dei 120 pazienti con recente diagnosi di glioma maligno trattati con GLIADEL Impianto durante lo studio clinico.

Reazioni avverse comuni osservate in ≥ 5% dei pazienti trattati con GLIADEL Impianto durante l'intervento chirurgico iniziale

Classificazione sistemica organica		**Reazioni avverse**
Patologie endocrine	comune	Diabete mellito
Disturbi psichiatrici	molto comune	Depressione
	comune	Disturbo della personalità, ansia, pensiero anormale, allucinazioni, insonnia
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Emiplegia, convulsioni, confusione, edema cerebrale, afasia, sonnolenza, disordini della parola
	comune	Amnesia, pressione endocranica aumentata, disordini della personalità, ansia, paralisi facciale, neuropatia, atassia, ipoestesia, parestesia, pensiero anormale, deambulazione anomala, capogiro, convulsione da grande male, allucinazioni, insonnia, tremore
Patologie dell'occhio	comune	Edema congiuntivale, visione anomala, difetti del campo visivo
Patologie vascolari	molto comune	Tromboflebite

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	comune	Emorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	Embolia polmonare
Infezioni ed infestazioni	comune	Polmonite
Patologie gastrointestinali	molto comune	Nausea, vomito, stitichezza
	comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	Eruzione cutanea, alopecia
Patologie renali e urinarie	comune	Infezione delle vie urinarie, incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	Reazione aggravata, cefalea, astenia, infezione, febbre, dolore, guarigione anormale
	comune	Dolore addominale, lombalgia, edema facciale, dolore toracico, ascesso, lesione accidentale, edema periferico

L'ipertensione intracranica si è manifestata più frequentemente nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto che in quelli trattati con placebo (9,2% rispetto all'1,7%). È stata in genere osservata più tardi, al momento della recidiva, ed è improbabile che fosse associata all'uso di GLIADEL Impianto (vedere paragrafo 4.4).

La perdita di liquido cerebrospinale è stata più comune nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto che in quelli trattati con placebo. Tuttavia le infezioni intracraniche e altre anomalie di guarigione non sono aumentate (vedere paragrafo 4.4).

Intervento chirurgico per recidive
Nel 4% o più dei 110 pazienti trattati con GLIADEL Impianto in interventi chirurgici per recidiva in uno studio clinico controllato, sono state osservate le reazioni avverse post-operatorie riportate di seguito. Tranne che per gli effetti sul sistema nervoso, che possono essere stati causati dagli impianti di placebo, sono elencate solo le reazioni più comuni nel gruppo trattato con GLIADEL Impianto. Queste reazioni avverse non erano presenti prima dell'intervento chirurgico o sono peggiorate dopo l'operazione durante il periodo di follow-up, che è stato di un periodo massimo di 71 mesi.

Reazioni avverse comuni osservate in ≥ 4% dei pazienti trattati con GLIADEL Impianto durante l'intervento chirurgico per recidiva

Classificazione sistemica organica		**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	Iponatremia
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Convulsioni, emiplegia, cefalea, sonnolenza, confusione
	comune	Afasia, stupore, edema cerebrale, pressione endocranica aumentata, meningite o ascesso
Patologie vascolari	comune	Tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	Embolia polmonare
Infezioni ed infestazioni	comune	Polmonite, candidiasi orale
Patologie gastrointestinali	comune	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie	molto comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	Febbre, guarigione anormale
	comune	Infezione, dolore

Nei pazienti trattati con GLIADEL (Impianto), in tutti gli studi, sono stati segnalati i seguenti eventi avversi, non elencati nella tabella sopra riportata. Gli eventi elencati non erano presenti prima dell'intervento chirurgico o sono peggiorati nel periodo successivo all'intervento. Non è possibile determinare se GLIADEL (Impianto) abbia causato tali eventi.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Eventi avversi nei pazienti trattati con GLIADEL (Impianto)

Classificazione sistemica organica		Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	Trombocitopenia, leucocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	Iponatremia, iperglicemia, ipocalemia
Patologie del sistema nervoso	comune	Idrocefalo, atassia, capogiro, emiplegia, coma, amnesia, diplopia
	non comune	Emorragia cerebrale, infarto cerebrale
Disturbi psichiatrici	comune	Depressione, pensiero anormale, insonnia, reazione paranoide
Patologie dell'occhio	comune	Difetto della vista, dolore oculare
Patologie cardiache, Patologie vascolari	comune	Ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	Infezione, polmonite da aspirazione
Patologie gastrointestinali	comune	Diarrea, stitichezza, disfagia, emorragia gastrointestinale, incontinenza fecale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune	Infezione
Patologie renali e urinarie	comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Edema periferico, dolore al collo, lesione accidentale, lombalgia, reazione allergica, astenia, dolori toracici, sepsi
Traumatismi, avvelenamenti e complicazioni da procedura	non comune	pneumocefalo

Con Gliadel, sono stati osservati casi di accumulo di aria in sede di impianto, talvolta associati a sintomi neurologici (emiplegia, afasia, crisi convulsive)

Le seguenti quattro categorie di reazioni avverse sono possibilmente correlate al trattamento con GLIADEL Impianto.

Crisi epilettiche
Nell'intervento chirurgico iniziale, l'incidenza di crisi epilettiche entro i primi 5 giorni dopo l'impianto dei wafer è stata del 2,5% nel gruppo trattato con GLIADEL Impianto.

Nell'intervento chirurgico per lo studio clinico delle recidive, l'incidenza delle crisi epilettiche post-operatorie è stata del 19% nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto. Il 54% dei pazienti (12 su 22) trattati con GLIADEL Impianto ha manifestato l'insorgenza delle prime crisi epilettiche ex novo o il peggioramento degli episodi epilettici entro i primi cinque giorni successivi all'intervento chirurgico. Il tempo mediano di insorgenza delle prime o peggiorate crisi epilettiche post-operatorie è stato di 3,5 giorni nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto.

Edema cerebrale
Se si sviluppa l'edema cerebrale con effetto massa (dovuto a ricorrenza tumorale, infezione intracranica o necrosi) può essere necessario ricorrere ad ulteriore intervento chirurgico e, in alcuni casi, alla rimozione di GLIADEL Impianto o dei suoi residui (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie di guarigione
Negli studi clinici relativi a GLIADEL Impianto sono state riportate le seguenti anomalie di guarigione: deiscenza dell'incisione, guarigione tardiva dell'incisione, versamenti subdurali, subgaleali o da incisione e perdita di liquido cerebrospinale.

Nello studio clinico relativo all'intervento chirurgico iniziale, nel 5% dei pazienti trattati con GLIADEL Impianto si sono verificate perdite di liquido cerebrospinale. Durante l'intervento

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

chirurgico, per ridurre al minimo il rischio di perdite di liquido cerebrospinale, occorre ottenere una chiusura ermetica della dura madre (vedere paragrafo 4.4).

Infezione intracranica
Nello studio clinico relativo all'intervento chirurgico iniziale, l'incidenza di ascesso cerebrale o meningite è stata del 5% nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto.

Nel caso degli interventi per recidiva, l'incidenza di ascesso cerebrale o di meningite è stata del 4% nei pazienti trattati con GLIADEL Impianto.

In uno studio clinico pubblicato, dopo il trattamento con GLIADEL Impianto è stata riportata la formazione di cisti. Questa reazione si è verificata nel 10% dei pazienti osservati nello studio; la formazione di cisti è tuttavia possibile dopo la resezione di un glioma maligno.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo:
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, codice ATC: L01AD01

Dati preclinici

GLIADEL Impianto rilascia la carmustina direttamente nella cavità chirurgica creata dopo la resezione tumorale. Con l'esposizione all'ambiente acquoso della cavità, i legami dell'anidride nel copolimero vengono idrolizzati, rilasciando carmustina, carbossifenossipropano e acido sebacico. La carmustina rilasciata da GLIADEL Impianto si diffonde nel tessuto cerebrale circostante e produce un effetto antineoplastico alchilando DNA e RNA.

La carmustina si degrada e viene metabolizzata spontaneamente. La parte alchilante così prodotta, presumibilmente ione cloroetil carbonio, causa la formazione di legami crociati irreversibili nel DNA.

L'attività tumoricida di GLIADEL Impianto dipende dal rilascio di carmustina nella cavità tumorale in concentrazioni sufficienti per un'efficace citotossicità.

Più del 70% del copolimero si degrada entro tre settimane. La trasformazione metabolica e l'escrezione dei monomeri sono differenti. Il carbossifenossipropano viene eliminato principalmente dal rene e l'acido sebacico, un acido grasso endogeno, viene metabolizzato dal fegato ed espirato sotto forma di CO_2 negli animali.

Dati clinici

Intervento chirurgico iniziale
In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su 240 adulti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità che dovevano essere sottoposti a craniotomia iniziale per la resezione tumorale, la sopravvivenza mediana è aumentata da 11,6 mesi con placebo a 13,9 mesi con GLIADEL Impianto (valore-p = 0,079, test log-rank non stratificato) nella fase dello

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

studio originale. Il tipo più comune di tumore è stato il Glioblastoma Multiforme (GBM) (n=207), seguito da oligoastrocitoma anaplastico (n=11), oligodendroglioma anaplastico (n=11) e astrocitoma anaplastico (n=2). Il rischio relativo per GLIADEL Impianto è stato di 0,77 (IC 95%: 0,57 – 1,03). Nella fase di follow-up a lungo termine, i pazienti ancora in vita al completamento della fase originale sono stati seguiti per almeno tre anni o fino alla morte. La sopravvivenza mediana è aumentata da 11,6 mesi con il placebo a 13,9 mesi con GLIADEL Impianto (valore-p <0,05, test log-rank). Il rischio relativo per il trattamento con GLIADEL Impianto è stato di 0,73 (IC 95%: 0,56-0,95).

Intervento chirurgico per recidive
In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 145 adulti con glioblastoma (GBM) ricorrente, GLIADEL Impianto ha prolungato la sopravvivenza di questi pazienti. Il novantacinque percento dei pazienti trattati con GLIADEL Impianto ha ricevuto da 7 a 8 impianti.

La percentuale di sopravvivenza a sei mesi è stata del 36% (26 pazienti su 73) con placebo rispetto al 56% (40 pazienti su 72) con il trattamento con GLIADEL Impianto. La sopravvivenza mediana dei pazienti con GBM è stata di 20 settimane con placebo e di 28 settimane con il trattamento con GLIADEL Impianto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del copolimero negli esseri umani non sono noti. Le concentrazioni di carmustina somministrate da GLIADEL Impianto nel tessuto cerebrale umano non sono state determinate. Non è stato possibile stabilire i livelli plasmatici della carmustina dopo il posizionamento di GLIADEL Impianto. La carmustina non è stata rilevata nel sangue o nel liquido cerebrospinale di conigli con impianti contenenti il 3,85% di carmustina.

Dopo una infusione endovenosa di carmustina a dosi comprese fra 30 e 170 mg/m^2, l'emivita terminale media, la clearance e il volume stazionario di distribuzione sono rispettivamente 22 minuti, 56 ml/min/kg e 3,25 l/kg. Il 60% circa della dose endovenosa di 200 mg/m^2 di ^{14}C-carmustina viene escreto nell'urina in 96 ore e il 6% viene espirato sotto forma di CO_2.

GLIADEL Impianto è biodegradabile nel cervello umano quando posizionato nella cavità dopo la resezione tumorale. La rapidità della biodegradazione varia a seconda del paziente. Durante il processo di biodegradazione, si può osservare un residuo dell'impianto sulle scansioni di imaging o durante nuovi interventi chirurgici, anche se ha avuto luogo un'ampia degradazione di tutti i componenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenità, mutagenicità, tossicità embrio-fetale, tossicità prenatale e postnatale e compromissione della fertilità con GLIADEL Impianto.

La carmustina, il principio attivo di GLIADEL Impianto, se somministrata sistemicamente, ha effetti embriotossici, teratogenici, genotossici e cancerogeni e può causare la degenerazione testicolare in svariati modelli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polifeprosan 20

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore alla temperatura di –20 °C o inferiore.

Le buste esterne non aperte possono essere tenute a temperatura non superiore a 22 °C per un periodo massimo di sei ore.

Il prodotto può essere ricongelato solo una volta se le buste non sono state aperte e sono state tenute per un periodo massimo di 6 ore ad una temperatura non superiore a 22 °C. Dopo il ricongelamento, il prodotto deve essere usato entro 30 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

GLIADEL Impianto è disponibile in scatole contenenti otto impianti. Ciascun impianto è confezionato individualmente in due buste laminate in alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altra manipolazione

Gli impianti devono essere maneggiati da personale munito di guanti chirurgici in quanto l'esposizione alla carmustina può causare grave bruciore e iperpigmentazione della pelle. Si raccomanda di usare due paia di guanti e di gettare dopo l'utilizzo i guanti esterni in un apposito contenitore per rifiuti a rischio biologico. Per il posizionamento dell'impianto deve essere usato uno strumento chirurgico adatto al maneggiamento di impianti. Se è indicato un ulteriore intervento neurochirurgico, qualsiasi impianto o residuo di impianto deve essere maneggiato come un potenziale agente citotossico. Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per gli agenti citotossici.

GLIADEL Impianto deve essere maneggiato con cautela. Le buste contenenti GLIADEL Impianto devono essere consegnate alla sala operatoria e rimanere chiuse fino a quando si è pronti per il posizionamento degli impianti nella cavità della resezione. Solo la superficie esterna della busta esterna non è sterile. Tuttavia, se un impianto viene lasciato cadere, deve essere eliminato nel modo adeguato.

<u>Istruzioni per l'apertura delle buste contenenti l'impianto:</u>

Illustrazione 1: Per aprire la busta esterna, individuare l'angolo ripiegato e tirare lentamente con un movimento verso l'esterno.

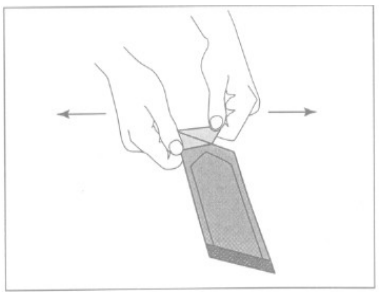
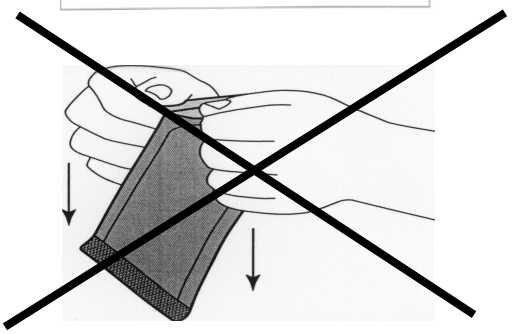


Illustrazione 2: Non tirare verso il basso evitando di rotolare le nocche sulla busta, in quanto tale pressione sull'impianto può causarne la rottura.



Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Illustrazione 3: Estrarre la busta interna con l'ausilio di pinze chirurgiche e tirando verso l'alto.

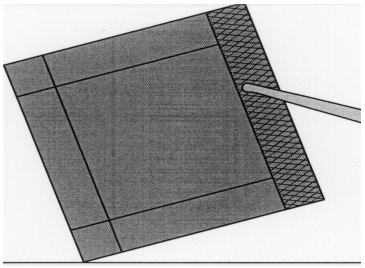


Illustrazione 4: Per aprire la busta interna, afferrarla delicatamente e tagliarla a semicerchio intorno all'impianto.

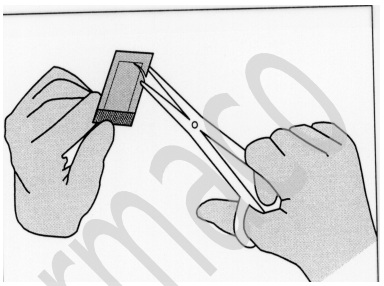
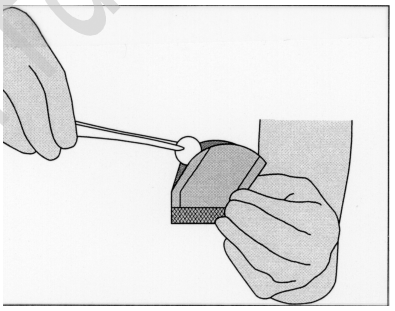


Illustrazione 5: Per estrarre l'impianto, afferrarlo delicatamente con l'ausilio di pinze chirurgiche e posizionarlo direttamente nella cavità di resezione.



Tuttavia, se l'impianto viene lasciato cadere, deve essere eliminato nel modo adeguato.

Dopo aver eseguito la resezione del tumore, aver confermato la patologia tumorale e ottenuto l'emostasi, possono essere posizionati fino a otto impianti in modo da ricoprire la maggior parte possibile della cavità di resezione. Una leggera sovrapposizione degli impianti è accettabile. È possibile usare impianti divisi a metà, ma gli impianti suddivisi in più di due parti devono essere gettati in appositi contenitori per lo smaltimento di rifiuti a rischio biologico.

La cellulosa ossidata rigenerata può essere posizionata sugli impianti per fissarli alla superficie della cavità. Dopo il posizionamento degli impianti, la cavità di resezione deve essere irrigata e la dura madre deve essere chiusa ermeticamente.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o scartato deve essere gettato in conformità ai requisiti locali per i rifiuti a rischio biologico.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MGI PHARMA GmbH
Edmund-Rumpler- Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germania

Concessionaria per la vendita: Eisai srl - Via Giovanni Spadolini 5, 20141 Milano (MI)

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034709016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/05/1999
Data dell'ultimo rinnovo: 10/06/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).