



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016  
EMA/PRAC/4354/2016  
Procedure Management and Committees Support

## CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: gadobutrol

Procedure No.: PSUSA/00001502/201504



**Annex I**  
**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

## **Scientific conclusions**

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for gadobutrol, the scientific conclusions are as follows:

The current SmPC states that the product does not cross the intact blood-brain barrier. There are no specific studies that support this statement, which is not consistent with the published studies that have shown increased signal hyperintensity on MRI and the presence of gadolinium in post-mortem tissue samples. This statement is therefore misleading and not consistent with current scientific knowledge. A mechanism for gadolinium crossing the blood-brain barrier, and the form in which gadolinium is present in the brain are not yet established, and research into the issue of gadolinium deposition in the brain continues to be published. It is therefore difficult to make a definitive statement on what information on the potential for gadolinium to cross the blood-brain barrier and accumulate in brain tissue would be appropriate, or on meaning clinical guidance and recommendations for use of the product. The MAH is therefore requested to remove the statement from the SmPC.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing gadobutrol, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

## **Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)**

On the basis of the scientific conclusions for gadobutrol the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) gadobutrol is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing gadobutrol are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

**Annex II**  
**Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)**

**Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics**  
(new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

- **Section 5.1**

The following sentence should be deleted:

~~Gadobutrol does not cross an intact blood brain barrier and therefore does not accumulate in healthy brain tissue or in lesions featuring an intact blood brain barrier~~

**Annex III**  
**Timetable for the implementation of this position**

**Timetable for the implementation of the agreement**

Adoption of CMDh agreement:	January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 2016

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба**



## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за гадобутрол научните заключения са, както следва:

В настоящата КХП се съобщава, че продуктът не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера. Няма конкретни проучвания, подкрепящи това твърдение, което не отговаря на публикуваните проучвания, показващи повишен интензитет на сигнала на ЯМР-изображението и наличието на гадолиний в тъканни проби *post-mortem*. Следователно, това твърдение е подвеждащо и не съответства на съвременните научни познания. Механизмът, чрез който гадолиний преминава през кръвно-мозъчната бариера, както и формата, под която гадолиний се намира в мозъка, все още не са установени и продължават да се публикуват изследвания, относно отлагането на гадолиний в мозъка. Поради това е трудно да се определи окончателно, каква е подходящата информация относно потенциала на гадолиний за преминаване през кръвно-мозъчната бариера и кумулиране в мозъчната тъкан, или да се дадат значими клинични насоки и препоръки за използване на продукта. По тази причина от ПРУ се изисква да премахне това твърдение от КХП.

По тази причина, с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи гадобутрол, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за гадобутрол, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество гадобутрол, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи гадобутрол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешени по национални процедури**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)**

- **точка 5.1**

Следното изречение трябва да бъде изтрито:

~~Гадобутрол не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера и така не се натрупва в здравата мозъчна тъкан или в лезии с интактна кръвно-мозъчна бариера.~~

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

### График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	Януари, 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	12 март 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2016 г.

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro gadobutrol byly přijaty tyto vědecké závěry:

Aktuální souhrn údajů o přípravku uvádí, že přípravek nepřechází intaktní hematoencefalickou bariérou. Neexistují žádné specifické studie, které by toto tvrzení podporovaly, což je v rozporu s publikovanými studiemi, které ukázaly signálovou hyperintenzitu na magnetické rezonanci a přítomnost gadolinia v tkáňových vzorcích post mortem. Toto tvrzení je proto zavádějící a není v souladu s aktuálními vědeckými poznatky. Mechanismus přechodu gadolinia přes hematoencefalickou bariéru a forma, v jaké je gadolinium přítomné v mozku, nebyly dosud stanoveny a výsledky výzkumu problematiky depozice gadolinia v mozku jsou nadále publikovány. Proto je obtížné dát definitivní stanovisko ohledně vhodných informací o potenciálu gadolinia přestupovat hematoencefalickou bariéru a akumulovat v tkáni mozku nebo stanovisko ohledně potřebných klinických pokynů a doporučení pro použití tohoto přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci je proto žádán, aby odstranil toto tvrzení ze souhrnu údajů o přípravku.

Proto byl výbor PRAC s ohledem na údaje prezentované v revidovaných zprávách PSUR toho názoru, že změny v údajích o přípravku obsahujících gadobutrol jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se gadobutrolu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které obsahují léčivou látku gadobutrol, zůstává nezměněný pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem gadobutrolu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

## **Příloha II**

**Změny v textech doprovázejících národně registrované léčivé přípravky**



Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (**nový text podtržený a tučným písmem, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~**)

- **Bod 5.1**

Následující věta má být odstraněna:

~~Gadobutrol neprochází intaktní hematoencefalickou bariérou, proto se neakumuluje ve zdravé mozkové tkáni nebo v lézích při neporušené hematoencefalické bariéře.~~

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2016

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for gadobutrol er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Det gældende SPC angiver, at produktet ikke krydser den intakte blodhjernebarriere. Der er ingen specifikke studier, der støtter denne erklæring, hvilket ikke er i overensstemmelse med de offentligtgjorte studier, der viser en øget signalhyperintensitet på MR-scanning og tilstedeværelse af gadolinium i vævsprøver ved obduktion. Denne erklæring er derfor misvisende og ikke i overensstemmelse med nuværende videnskabelig viden. Der er endnu ikke fastslået en mekanisme for, hvordan gadolinium passerer blodhjernebarrieren, og i hvilken form gadolinium er til stede i hjernen, og forskning omkring gadoliniumaflejring i hjernen bliver fortsat offentliggjort. Det er derfor svært at fremkomme med en definitiv erklæring om, hvilke oplysninger om gadoliniums potentielle passage over blodhjernebarrieren og akkumulering i hjernevævet, der ville være passende, eller om kliniske retningslinjer og anbefalinger for anvendelse af produktet. MAH skal derfor fjerne erklæringen fra SPCet.

I betragtning af de oplysninger, der er angivet i de(n) reviderede PSUR(er), er PRAC af den mening, at ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder gadobutrol, er nødvendig.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for gadobutrol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer gadobutrol, er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende gadobutrol aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelse.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler**

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)**

Punkt 5.1

Følgende sætning skal slettes:

~~Gadobutrol overskrider ikke en intakt blodhjernebarriere og ophobes derfor ikke i sundt hjernevæv eller i læsioner med en intakt blodhjernebarriere.~~

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne aftale**



### Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Januar 2016 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. marts 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2016

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Gadobutrol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels steht, dass das Arzneimittel die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Es liegen keine spezifischen Studien vor, die diese Aussage unterstützen, die nicht mit publizierten Studien vereinbar ist, die eine gesteigerte Signalhyperintensität in der MRT und das Vorhandensein von Gadolinium in Post-mortem-Gewebeproben gezeigt haben. Die Aussage ist daher irreführend und nicht übereinstimmend mit dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand. Ein Mechanismus zur Passage von Gadolinium über die Blut-Hirn-Schranke und die Form, in der Gadolinium im Gehirn vorliegt, sind noch nicht bekannt und es werden weitere Forschungsergebnisse zur Frage der Ablagerung von Gadolinium im Gehirn fortdauernd publiziert. Es ist daher schwierig eine endgültige Aussage darüber zu treffen, welche Informationen über das Potenzial von Gadolinium, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und sich im Hirngewebe anzureichern, angemessen wären oder welche klinischen Leitlinien und Empfehlungen für die Anwendung des Produkts sinnvoll wären. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist daher aufgefordert, diese Aussage aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entfernen.

Im Hinblick auf die in den bewerteten PSUR(s) präsentierten Daten, erachtete der PRAC daher, dass Änderungen der Produktinformation von Gadobutrol enthaltenden Arzneimitteln, gerechtfertigt waren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Gadobutrol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Gadobutrol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Gadobutrol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- **Abschnitt 5.1**

Der folgende Satz soll gelöscht werden:

~~Gadobutrol passiert nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke und reichert sich daher nicht in gesundem Gehirngewebe oder in Läsionen mit intakter Blut-Hirn-Schranke an.~~

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung**

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2016

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας**



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για το gadobutrol, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η ισχύουσα ΠΧΠ δηλώνει πως το προϊόν δεν διαπερνά τον ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες που να υποστηρίζουν τη δήλωση αυτή, γεγονός το οποίο δεν είναι σύμφωνο με τις δημοσιευμένες μελέτες που έχουν δείξει αυξημένη ένταση σήματος σε MRI και παρουσία του γαδολινίου σε δείγματα ιστού από νεκροτομικό υλικό. Συνεπώς αυτή η δήλωση είναι παραπλανητική και δεν είναι σύμφωνη με την ισχύουσα επιστημονική γνώση. Ένας μηχανισμός για το πως το γαδολίνιο διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, καθώς και η μορφή που είναι παρόν το γαδολίνιο στον εγκέφαλο δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί, και η έρευνα σχετικά με το θέμα της εναπόθεσης του γαδολινίου στον εγκέφαλο συνεχίζεται. Συνεπώς είναι δύσκολο να δοθεί οριστική δήλωση σχετικά με το ποιες πληροφορίες είναι κατάλληλες αναφορικά με την πιθανότητα το γαδολίνιο να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να συσσωρεύεται στον εγκεφαλικό ιστό ή σχετικά με την έννοια της κλινικής καθοδήγησης και προτάσεις για χρήση του προϊόντος. Συνεπώς ζητείται από τον ΚΑΚ να αφαιρέσει τη δήλωση από την ΠΧΠ.

Συνεπώς, ενόψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στο/στα αναθεωρημένα PSUR(s), η PRAC θεωρεί πως οι μεταβολές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδοβουτρόλη δικαιολογούνται.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το gadobutrol, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) gadobutrol παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν gadobutrol και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο  
φαρμακευτικών προϊόντων**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)**

- **Παράγραφος 5.1**

Η παρακάτω πρόταση θα πρέπει να διαγραφεί:

~~Η γαδοβουτρόλη δεν περνά τον ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επομένως δεν συσσωρεύεται στον υγιή εγκεφαλικό ιστό ή σε βλάβες που χαρακτηρίζονται από ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό~~

### **Παράρτημα III**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

### Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	12 Μαρτίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2016

## **Anexo I**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSs) para gadobutrol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En la ficha técnica actual se establece que el medicamento no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta. No existen estudios específicos que apoyen esta afirmación, que no es consistente con los estudios publicados que han mostrado un aumento en la hiperintensidad de la señal en la imagen de la resonancia magnética (RM) y la presencia de gadolinio en muestras de tejido post-mortem. Por ello, esta afirmación induce a confusión y no es consistente con el actual conocimiento científico. No se ha establecido aún, el mecanismo por el cual el gadolinio atraviesa la barrera hematoencefálica, la forma en la que el gadolinio se deposita en el tejido cerebral, y las investigaciones sobre el depósito de gadolinio en los tejidos del tejido cerebral continúan siendo publicadas. Por tanto, es difícil hacer una afirmación definitiva sobre qué información sería la más apropiada sobre el potencial de gadolinio para atravesar la barrera hematoencefálica y su acumulación en el tejido cerebral, o sobre las guías clínicas y recomendaciones para el uso del medicamento. Por lo tanto, se solicita al Titular eliminar la declaración que figura en la ficha técnica.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPSs revisados, el PRAC considera que las modificaciones en la ficha técnica de los medicamentos que contienen gadobutrol están justificadas.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para gadobutrol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo gadobutrol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen gadobutrol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

## **Anexo II**

### **Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional**



**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto** (texto nuevo **subrayado y negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

### **Apartado 5.1**

La siguiente frase debe ser eliminada:

~~El gadobutrol no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por tanto, no se acumula en el tejido cerebral sano, ni en aquellas lesiones que presentan una barrera hematoencefálica intacta.~~

**Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

### Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en Enero 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12/03/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11/05/2016

## **I lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet gadobutrooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes märgitakse, et see ravim ei läbi intaktset hematoentsefaalbarjääri. Puuduvad spetsiifilised uuringud, mis toetaksid seda väidet. Avaldatud uuringutes on näidatud suurenenud signaali intensiivsust MRT-s ja gadoliiniumi esinemist koeproovides lahkamisel. Seega on see väide eksitav ega ole kooskõlas praeguste teaduslike andmetega. Seni ei ole kindlaks tehtud gadoliiniumi hematoentsefaalse barjääri läbimise mehhanism ja ajukoes esinemise vorm. Gadoliiniumi ajus kuhjumise uurimine ja tulemuste avaldamine jätkub. Seega ei saa kindlalt väita, kui suur on gadoliiniumi võime läbida hematoentsefaalset barjääri ning kas see võib kuhjuda ajukoes; samuti ei ole võimalik anda kliinilisi juhiseid ja kasutamissoovitusi. Seetõttu peab müügiloa hoidja kustutama vastava väite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Perioodilistes ohutusaruannetes toodud andmete põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muutused gadobutrooli sisaldavate ravimite ravimiteabes on õigustatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügilubade tingimuste muutmise alused**

Gadobutrooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet gadobutrool sisaldavate ravimite kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele gadobutrooli sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)**

- **Lõik 5.1**

Järgmine lause tuleb kustutada:

~~Gadobutrool ei läbi tervet hematoentsefaalbarjääri ning ei kuhju seetõttu ka terves ajukoos ega  
lesioonides, mille korral hematoentsefaalbarjäär on kahjustamata.~~

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**



### Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek jaanuaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. märts 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. mai 2016

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt gadobutrolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tämänhetkisessä valmisteyhteenvedossa todetaan että tämä valmiste ei läpäise intaktia veri-aivoestettä. Tätä väittämää tukevia erityisiä tutkimuksia ei ole, eikä väittämä vastaa julkaistuja tutkimuksia. Niissä on osoitettu lisääntynyt signaalin hyperintensiteetti magneettikuvauksessa sekä ruumiinavauksissa tehdyt gadoliniumlöydökset kudospäätteissä. Väittämä on tämän vuoksi harhaanjohtava ja epäjohdonmukainen tämänhetkisen kliinisen tiedon perusteella. Mekanismissa, jolla gadolinium läpäisee veri-aivoesteen tai aivoissa esiintyvän gadoliniumin muotoa ei ole vielä osoitettu. Tutkimukset gadoliniumin kertymisestä aivoihin jatkuvat edelleen. Tämän vuoksi on vaikea tehdä lopullista päätelmää siitä mikä olisi tarkoituksenmukaista tietoa gadoliniumin potentiaalista läpäistä veri-aivoeste ja kertyä aivokudokseen; tai merkitys kliinisiin ohjeisiin ja valmisteen käyttösuosituksiin. Tämän vuoksi myyntiluvan haltijaa kehoitetaan poistamaan tämä väittämä valmisteyhteenvedosta.

Saatavilla olevien PSUR-tietojen perusteella PRAC katsoi näin ollen, että gadobutrolia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet**

Gadobutrolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että gadobutrolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin gadobutrolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on viivattu yli)**

Kohta 5.1

Seuraava teksti tulee poistaa:

~~Gadobutroli ei läpäise intaktia veri-aivoestettä eikä niin ollen kerry terveeseen aivokudokseen eikä leesioihin, joissa veri-aivoeste on normaali.~~

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12.3.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11.5.2016

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché**



## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le gadobutrol, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Le RCP actuellement en vigueur affirme que le produit ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique intacte. Il n'existe aucune étude spécifique pour étayer cette affirmation, qui n'est pas cohérente avec les études publiées ayant montré une augmentation d'hypersignaux à l'IRM, ainsi que la présence du gadolinium dans des échantillons tissulaires post-mortem. Par conséquent, cette affirmation est erronée et n'est pas cohérente avec les connaissances scientifiques actuelles. Le mécanisme permettant au gadolinium de franchir la barrière hémato-encéphalique, et la forme dans laquelle le gadolinium est présent dans le cerveau n'ont pas encore été établis ; des recherches sur la question du dépôt de gadolinium dans les tissus cérébraux continuent à être publiées. Par conséquent, il est difficile de se prononcer définitivement sur le niveau d'information approprié concernant la capacité du gadolinium à franchir la barrière hémato-encéphalique et à s'accumuler dans les tissus cérébraux, ou sur des lignes directrices cliniques pertinentes et des recommandations pour l'utilisation du produit. Il est donc demandé au Titulaire de l'AMM de supprimer cette affirmation du RCP.

Par conséquent, au vue des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a considéré que des modifications étaient justifiées au niveau de l'Information Produit des médicaments à base de gadobutrol.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au gadobutrol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le(s) substance(s) active(s) gadobutrol est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le gadobutrol sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit**  
(le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

**Rubrique 5.1**

La phrase suivante doit être supprimée :

~~Comme le gadobutrol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique intacte, il ne s'accumule pas dans le tissu cérébral sain ni dans les lésions ne s'accompagnant pas d'une lésion de la barrière hémato-encéphalique.~~

### **Annexe III**

#### **Conditions des autorisations de mise sur le marché**

### Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Janvier 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	12 Mars 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	11 Mai 2016

## **Dodatak I**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za gadobutrol, znanstveni zaključci su sljedeći:

U važećem sažetku opisa svojstava lijeka navodi se kako lijek ne prolazi kroz intaktnu krvno-moždanu barijeru. Nema specifičnih ispitivanja koja bi potkrijepila ovaj navod, koji nije u skladu s objavljenim ispitivanjima koja su pokazala pojačani hiperintenzitet signala na magnetskoj rezonanciji i prisutnost gadolinija u uzorcima tkiva uzetim *post mortem*. Stoga ovaj navod dovodi u zabludu i nije u skladu s trenutnim znanstvenim spoznajama. Mehanizam kojim gadolinij prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, i oblik u kojem je gadolinij prisutan u mozgu još nisu ustanovljeni, a ispitivanja o nakupljanju gadolinija u mozgu nastavljaju se objavljivati. Stoga je teško konačno ustvrditi koje je informacije o potencijalu prolaska gadolinija kroz krvno-moždanu barijeru i njegovoj akumulaciji u moždanom tkivu prikladno navoditi, ili značenje kliničkih smjernica i preporuka za korištenje lijeka. Stoga se od nositelja odobrenja traži da izostavi navod iz sažetka opisa svojstava lijeka.

Stoga, s obzirom na podatke u pregledanom(im) PSUR-u(-ima), PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže gadobutrol opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za gadobutrol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari gadobutrol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže gadobutrol.

## **Dodatak II**

### **Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova**



**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)**

- **Dio 5.1**

Potrebno je izbrisati sljedeću rečenicu:

~~Gadobutrol ne prolazi kroz intaktnu krvno-moždanu barijeru i zbog toga se ne nakuplja u zdravom moždanom tkivu ili u lezijama gdje je krvno-moždana barijera očuvana.~~

**Dodatak III**  
**Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2016
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	11. svibnja 2016.

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosításokat javasoló indoklás**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a gadobutrolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A jelenleg hatályos SmPC leírja, hogy a termék nem hatol át a sértetlen vér-agy gáton. Ezen állítás alátámasztására specifikus vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, amelyek nem konzisztensek azokkal a publikált vizsgálatokkal, amelyek emelkedett MRI jel hiperszenzitivitást és a gadolínium jelenlétét mutatták ki poszt-mortem szöveti mintákban. Ezen állítás ezért félrevezető, és a jelenlegi tudományos ismereteinkkel nem áll összhangban. A gadolíniumnak a vér-agy gáton való áthatolásának mechanizmusa, és az a forma, amelyben a gadolínium az agyban jelen van, jelenleg nem ismertek, és a gadolínium agyban történő felhalmozódásával kapcsolatos vizsgálatok folyamatosan publikálásra kerülnek. Következésképpen nehéz egyértelműen állást foglalni azzal kapcsolatban, hogy a gadolínium a vér-agy gáton történő áthatolásának és agyszövetben történő felhalmozódásának lehetőségével kapcsolatban milyen információ tekinthető megfelelőnek, illetve ezzel kapcsolatban klinikai iránymutatást és a termék alkalmazásával kapcsolatos ajánlásokat adni. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja ezen állítása az SmPC-ből törlendő.

Ezért, az értékelt PSUR-(ok)ban bemutatott adatoknak megfelelően, a PRAC úgy értékelte, hogy a gadobutrolt tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásainak megváltoztatása szükséges.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasoló indoklás**

A gadobutrolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a gadobutrol hatóanyag(ok)at tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a javasoltaknak megfelelően módosítják a kísérőiratokat.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, gadobutrolt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)**

- **5.1 Pont**

A következő mondat törlendő:

~~„A gadobutrol nem lép át az intakt vér-agy gáton, ezért nem halmozódik fel az egészséges agyszövetben, sem olyan léziókban, melyeknél nem sérült a vér-agy gát.”~~

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**



## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. januári CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. március 12
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. május 11.

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir gadóbutról eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í núverandi samantekt á eiginleikum lyfsins kemur fram að lyfið fari ekki yfir órofinn blóð- heila þröskuld. Engar sérstakar rannsóknir styðja þessa fullyrðingu og er hún ekki í samræmi við birtar rannsóknir sem hafa sýnt aukna háþéttni (signal hyperintensity) við segulómun og tilvist gadólíníums í vefjasýnum sem tekin voru eftir andlát. Fullyrðingin er því villandi og samrýmist ekki núverandi vísindalegrri þekkingu. Ekki hefur verið sýnt fram á hvernig gadólíníum kemst yfir blóð-heila þröskuld eða á hvaða formi það er til staðar í heilanum og enn er verið að birta niðurstöður rannsókna á uppsöfnun gadólíníums í heila. Því er erfitt að slá því endanlega föstu hvaða upplýsingar er viðeigandi að gefa um hæfni gadólíníums til að fara yfir blóð-heila þröskuld og safnast fyrir í heilavef eða hvaða klínísku leiðbeiningar og ráðleggingar á að gefa um notkun lyfsins. Því er farið fram á að markaðsleyfishafi fjarlægji þessa fullyrðingu úr samantekt á eiginleikum lyfsins.

Í ljósi þeirra gagna sem lögð eru fram í yfirfarinni samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) telur PRAC því að tilefni sé til að breyta upplýsingum um lyf sem innihalda gadóbutról.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir gadóbutról telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið gadóbutról, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda gadóbutról og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)**

- Kafli 5.1

Fella niður eftirfarandi setningu:

~~„Gadóbútról fer ekki yfir óskaddaðan blóð heilapröskuld og þar af leiðandi safnast það ekki fyrir í heilbrigðum heilavef eða í vefskemmdum án skemmda á heila blóðpröskuldi.“~~

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2016

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni  
all'immissione in commercio**



## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per il gadobutrolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in vigore è riportato che il prodotto medicinale non attraversa la barriera emato-encefalica integra. Non esistono studi specifici a supporto di questo dato, il quale non è in linea con gli studi pubblicati che hanno dimostrato maggiore iperintensità del segnale alla risonanza magnetica per immagini e presenza di gadolinio nei tessuti esaminati post-mortem. Questa affermazione è pertanto fuorviante e non in linea con le informazioni scientifiche attuali. Il meccanismo attraverso cui il gadolinio attraversa la barriera emato-encefalica e la forma in cui il gadolinio è presente nell'encefalo non sono note, inoltre continuano ad essere pubblicati nuovi studi sul tema "accumulo di gadolinio a livello cerebrale". E' pertanto difficile definire una posizione su quali informazioni siano appropriate in merito alla possibilità del gadolinio di superare la barriera emato-encefalica e di accumularsi nei tessuti cerebrali, o sul significato di una condotta clinica e sulle raccomandazioni all'uso del prodotto. Pertanto si chiede al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di rimuovere la dicitura dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Quindi, in virtù dei dati presentati negli PSUR(s) analizzati, il PRAC ha ritenuto che fossero necessarie le modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti gadobutrolo.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul gadobutrolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti i principi attivi gadobutrolo non sia modificato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti gadobutrolo, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto**  
(testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

- **Paragrafo 5.1**

La seguente frase deve essere eliminata:

~~Il gadobutrolo non attraversa la barriera emato-encefalica integra e quindi non si accumula nel tessuto encefalico sano o nelle lesioni che conservano una barriera emato-encefalica integra.~~

**Allegato III**

**Calendario per l'attuazione del presente parere**

### **Calendario per l'attuazione del parere**

Adozione del parere del CMDh:	Gennaio 2016 CMDh meeting
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 Marzo 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 Maggio 2016

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto gadobutrolio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Šiuo metu patvirtintoje preparato charakteristikų santraukoje rašoma, kad vaistinis preparatas neprasiskverbia per nesutrikdytą hematoencefalinį barjerą. Specialių tyrimų, kurie paremtų šį teiginį, neatlikta. Taip pat šis teiginys neatitinka publikuotų tyrimų, kurių metu pastebėtas padidėjęs signalo intensyvumas MRT vaizduose ir gadolinio radimas po autopsijos tirtuose audinių mėginiuose. Todėl šis teiginys yra klaidinantis ir neatitinka dabartinių mokslinių žinių. Mechanizmas, kaip gadolinis prasiskverbia per hematoencefalinį barjerą, kokia forma gadolinis randamas smegenyse, kol kas nenustatytas. Tyrimai apie gadolinio buvimą smegenyse tęsiami ir bus publikuojami. Todėl sunku pateikti galutinius teiginius, kokia informacija apie gadolinio gebėjimą prasiskverbti per kraujo ir smegenų barjerą ir kauptis smegenų audinyje yra tinkama arba kokia yra reikšmė klinikinėms gairėms ir preparato vartojimo rekomendacijoms. Registruotojo reikalaujama išbraukti šį teiginį iš preparato charakteristikų santraukos.

Atsižvelgdamas į peržvelgtų *PASP* duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadobutrolio, charakteristikų santraukų pakeitimai buvo pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl gadobutrolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gadobutrolio, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadobutrolio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

## **II priedas**

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**



**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)**

- **5.1 skyrius**

Šis sakinytis turi būti ištrintas:

~~Gadobutolis neprasisiskverbia per nesutrikdytą hematoencefalinį barjerą, todėl sveikame smegenų audinyje ar pažeidimuose, kuriems nebūdingas hematoencefalinio barjero sutrikdymas, jis nesikaupia.~~

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

**Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-03-12
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-05-11

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par gadobutrola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pašreizējā zāļu aprakstā ir norāde, ka zāles nešķērso neskartu hematoencefālisko barjeru. Nav specifisku pētījumu, kas apstiprinātu šo apgalvojumu, kurš neatbilst publicētajos pētījumos konstatētajam par paaugstināto signāla intensitāti MRI un gadolīnija klātbūtni pēcnāves audu paraugos. Tādēļ šis apgalvojums ir maldinošs un neatbilst pašreizējām zinātnes atziņām. Pagaidām nav noskaidrots gadolīnija hematoencefāliskās barjeras šķērsošanas mehānisms, kā arī veids, kādā gadolīnijs atrodas smadzeņu audos, un publikācijas par gadolīnija uzkrāšanos smadzeņu audos turpinās. Tāpēc ir grūti noformulēt galīgo paziņojumu par piemērotāko informāciju attiecībā uz gadolīnija spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru un uzkrāties smadzeņu audos, vai kādas būtu klīniskās vadlīnijas un ieteikumi par zāļu lietošanu. Tāpēc reģistrācijas apliecības īpašnieks tiek lūgts svītrot šo apgalvojumu no zāļu apraksta.

Ņemot vērā pārskatītajā PADZ minētos datus, *PRAC* secināja, ka izmaiņas produkta informācijā zālēm, kuras satur gadobutrolu, ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par gadobutrolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) gadobutrolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur gadobutrolu vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts pārsvītrots)**

- 5.1 apakšpunkts

Jādzēš sekojošs teikums:

~~Gadobutols nešķērso neizmainītu hematoencefālisko barjeru un tādejādi neuzkrājas veselos smadzeņu audos vai bojātos audos, ja hematoencefāliskā barjera ir neskarta.~~

### **III pielikums**

**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**



### Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	12/03/2016
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	11/05/2016

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal gadobutrol, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-SmPC attwali jiddikjara li l-prodott ma jaqsamx il-barriera intatta ta' bejn id-demm u l-moħħ. M'hemm l-ebda studju speċifiku li jappoġġja din id-dikjarazzjoni, li mhijiex konsistenti mal-istudji ppubblikati li wrew żieda fl-iperintensità tas-sinjali fuq MRI u l-preżenza ta' gadolinium f'kampjuni ta' tessut *post mortem*. Għalhekk din id-dikjarazzjoni hija żbaljata u mhijiex konsistenti mal-għarfien xjentifiku attwali. Għadhom mhumiex stabbiliti l-mekkaniżmu biex gadolinium jaqsam il-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ, u l-forma li fiha gadolinium huwa preżenti fil-moħħ, u riċerka dwar id-depożizzjoni ta' gadolinium fil-moħħ qed tkompli tiġi ppubblikata. Għalhekk huwa diffiċli biex issir dikjarazzjoni definittiva dwar liema tagħrif ikun xieraq dwar il-potenzjal ta' gadolinium li jaqsam il-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ u jakkumula fit-tessut tal-moħħ, jew fuq linja gwida klinika li tgharraf u rakkomandazzjonijiet dwar l-użu tal-prodott. Għalhekk l-MAH huwa mitlub biex ineħhi l-istqarrija mill-SmPC.

Għalhekk, b'konsiderazzjoni tad-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) analizzata(i), il-PRAC qies li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom gadobutrol kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Ragunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbazi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal gadobutrol, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) gadobutrol, ma nbidilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom gadobutrol huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali**

**Emendi li ghandhom ikunu inkluzi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott** (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

- **Sezzjoni 5.1**

Is-sentenza li ġejja ghandha tigi maqtugha:

~~Gadobutrol ma jaqsamx barriera intatta ta' bejn id demm u l-mohħ u għalhekk ma jakkumulax f'tessut tal-mohħ f'saħtu jew f'lezzjonijiet li ghandhom barriera intatta ta' bejn id demm u l-mohħ~~

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

### Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Jannar 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	12 ta' Marzu 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11 ta' Mejju 2016

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**



## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor gadobutrol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De huidige SmPC stelt dat het product niet de intacte bloed-hersenbarrière passeert. Er zijn geen specifieke studies die deze bewering, die niet in overeenstemming is met de gepubliceerde studies die een verhoogde signaalhyperintensiteit op MRI en de aanwezigheid van gadolinium in post-mortem weefselmonsters toonden, ondersteunen. Deze bewering is dan ook misleidend en niet in overeenstemming met de huidige wetenschappelijke kennis. Een mechanisme voor het passeren van de bloed-hersenbarrière door gadolinium en de vorm waarin gadolinium aanwezig is in de hersenen zijn nog niet vastgesteld en onderzoek naar de kwestie van gadoliniumafzetting in de hersenen wordt nog steeds gepubliceerd. Het is daarom moeilijk om een definitieve uitspraak te doen over welke informatie over het potentieel van gadolinium om de bloed-hersenbarrière te passeren en te accumuleren in hersenweefsel passend zou zijn of over zinvolle klinische richtlijnen en aanbevelingen voor het gebruik van het product. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt daarom verzocht om de bewering uit de SmPC te verwijderen.

Daarom, gezien de gegevens die zijn gepresenteerd in de beoordeelde PSUR('s), was de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van gadobutrol-bevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor gadobutrol is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) gadobutrol bevat(ten) onveranderd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die gadobutrol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst doorgehaald)

- **Rubriek 5.1**

De volgende zin dient te worden verwijderd:

~~Gadobutrol passeert de intacte bloed-hersenbarrière niet en cumuleert daarom niet in gezond hersenweefsel of in laesies met een intacte bloed-hersenbarrière.~~

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2016

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for gadobutrol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Godkjent preparatomtale angir at legemidlet ikke passerer intakt blod/hjerne-barriere. Det er ingen spesifikke studier som støtter denne konklusjonen og den er ikke konsistent med publiserte studier som har vist økt signalintensitet i MR-undersøkelser og funn av gadolinium i vevsprøver post-mortem. Denne konklusjonen er derfor misvisende og ikke konsistent med gjeldene vitenskapelige kunnskap. Mekanismen for hvordan gadolinium passerer blod/hjerne-barrieren og i hvilken form gadolinium er tilstede i hjernen er foreløpig ikke kjent, og ny forskning innenfor dette temaet om deponering av gadolinium i hjernen publiseres fortløpende. Det er derfor vanskelig å komme med en endelig uttalelse om hvilken informasjon som er riktig å formidle vedrørende gadoliniums potensiale for passering av blod/hjerne-barrieren og akkumulering i hjernevev, eller klinisk rettleiding og anbefalt bruk av dette legemidlet. Innehaver av markedsføringstillatelsen bes derfor fjerne denne konklusjonen fra preparatomtalen.

Basert på data som presenteres i nylig oppdatert PSUR, krever derfor PRAC implementering av endringen i produktinformasjonen for legemidler som inneholder gadobutrol.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gadobutrol mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet gadobutrol er uendret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen..

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder gadobutrol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**



**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen** (ny tekst er understreket og i **fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

- **Avsnitt 5.1**

Følgende setning skal slettes:

~~Gadobutrol passerer ikke en intakt blod/hjerne-barriere, og samles derfor ikke opp i friskt hjernevev eller i lesjoner med intakt blod/hjerne-barriere.~~

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	12/03/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11/05/2016

## **Aneks I**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

### **Wnioski naukowe**

Biorąc pod uwagę raport oceniający Komitetu PRAC dotyczący raportów PSUR dla gadobutrolu, wnioski naukowe są następujące:

Aktualna ChPL podaje, że produkt nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg. Nie ma specyficznych badań potwierdzających to stwierdzenie, niezgodne z opublikowanymi badaniami, w których wykazano wzmocnienie sygnału w badaniach obrazowych metodą rezonansu magnetycznego oraz obecność gadolinu w próbkach tkanek pobranych pośmiertnie. Powyższe stwierdzenie wprowadza w błąd i nie jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej. Mechanizm przenikania gadolinu przez barierę krew-mózg oraz postać, w jakiej gadolin występuje w mózgu, nie zostały jeszcze ustalone, a badania dotyczące odkładania się gadolinu w mózgu są stale publikowane. Dlatego też trudno ostatecznie stwierdzić, jaka informacja o możliwym przenikaniu gadolinu przez barierę krew-mózg i jego kumulacji w tkance mózgu byłaby właściwa, czy też podać kliniczne wytyczne i zalecenia dotyczące stosowania omawianego produktu. Podmiot odpowiedzialny jest zatem zobowiązany do usunięcia tego stwierdzenia z ChPL.

Dlatego, w świetle danych zaprezentowanych w przedstawionym raporcie PSUR, Komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających gadobutrol za uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących gadobutrolu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną gadobutrol nie zmienił się, jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające gadobutrol są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

- **Sekcja 5.2**

Następujące zdanie powinno być usunięte:

~~W badaniach na szczurach wykazano, że gadobutrol nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg.~~

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**



### Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w styczniu 2016
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12/03/2016
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11/05/2016

## **Anexo I**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o gadobutrol, as conclusões científicas são as seguintes:

No RCM atual está mencionado que o medicamento não passa a barreira hematoencefálica intacta. Não existem estudos específicos que suportem esta menção que não é consistente com os estudos publicados que mostram a hiperintensidade de sinal aumentada na IRM e a presença de gadolínio em amostras de tecido *post mortem*. Esta menção é, portanto, enganosa e não consistente com o conhecimento científico atual. O mecanismo da passagem da barreira hematoencefálica pelo gadolínio, e a forma em que o gadolínio está presente no cérebro, não estão ainda estabelecidos e continuam a ser publicadas pesquisas acerca da deposição de gadolínio no cérebro. É portanto, difícil elaborar uma menção definitiva sobre a informação adequada da possível passagem pela barreira hematoencefálica e acumulação no tecido cerebral pelo gadolínio, ou sobre as recomendações clínicas significativas e recomendações de utilização do medicamento. Assim solicita-se ao titular da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado que remova esta menção do RCM.

Portanto, tendo em conta os dados apresentados na revisão dos RPSs, a PRAC considerou que as alterações à informação dos medicamentos contendo gadobutrol são justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao gadobutrol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) gadobutrol mantém-se inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo gadobutrol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento** (o novo texto está **sublinhado e a negrito**, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

### **Secção 5.1**

A seguinte frase deve ser removida:

~~"O gadobutrol não atravessa uma barreira hemato-encefálica intacta e portanto não se acumula no tecido cerebral saudável ou em lesões em que a barreira hemato-encefálica se encontra intacta."~~

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

### Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em janeiro/ 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	12/03/2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11/05/2016

**Anexa I**  
**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață**



## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru gadobutrol, concluziile științifice sunt următoarele:

În Rezumatul Caracteristicilor Produsului actual se declară că produsul nu traversează bariera hematoencefalică intactă. Nu există studii specifice care susțin această afirmație, care nu este în concordanță cu studiile publicate care au arătat hiperintensitate crescută a semnalului în IRM și prezența gadoliniului în probele de țesut la autopsie. Prin urmare, această afirmație induce în eroare și nu este în acord cu datele științifice actuale. Un mecanism de trecere a barierei hematoencefalice de către gadoliniu și forma în care se prezintă gadoliniu în creier nu sunt încă stabilite și cercetări în problema depunerii de gadoliniu în creier continuă să fie publicate. De aceea, este dificil să se facă o afirmație definitivă referitor la ce informații despre potențialul gadoliniului de a traversa bariera hematoencefalică și de a se acumula în țesutul cerebral ar fi corespunzătoare sau ce înseamnă ghidajul clinic și recomandările pentru utilizarea produsului. Prin urmare, DAPP i se solicită să șteargă afirmația din RCP.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuite, PRAC a considerat că modificările în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin gadobutrol erau justificate. CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru gadobutrol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța activă gadobutrol este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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 gadobutrol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

**Anexa II**  
**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentul/medicamentele**  
**autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului**  
(textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

- **Punctul 5.1**

Următoarea propoziție trebuie ștersă:

~~Gadobutrol nu traversează bariera hematoencefalică intactă și, ca urmare, nu se acumulează în țesutul cerebral normal sau în leziuni dacă bariera hematoencefalică este intactă.~~

**Anexa III**  
**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

### Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ianuarie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 Martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA <sub>IN</sub> de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 Mai 2016

## **Príloha I**

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

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre gadobutrol sú vedecké závery nasledovné:

Súčasný súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) uvádza, že liek neprechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou. Neexistujú žiadne špecifické štúdie podporujúce toto tvrdenie, ktoré nie je v súlade s publikovanými štúdiami, ktoré preukázali zvýšenú nadmernú intenzitu signálu pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou a prítomnosť gadolína vo vzorkách tkanív získaných post mortem. Toto tvrdenie je teda zavádzajúce a nie je v súlade s aktuálnymi vedeckými poznatkami. Mechanizmus prechodu gadolína cez hematoencefalickú bariéru a forma, v akej je gadolínium prítomné v mozgu, ešte nie sú stanovené a výskum zameraný na problematiku ukladania gadolína v mozgu aj naďalej pokračuje. Je preto náročné vydať záverečné vyhlásenie o tom, aké informácie o schopnosti gadolína prechádzať cez hematoencefalickú bariéru a akumulovať sa v mozgu sú primerané alebo o význame klinických usmernení a odporúčaní pre použitie lieku. Od držiteľa rozhodnutia o registrácii sa preto požaduje, aby toto tvrdenie z SPC odstránil.

Vzhľadom k údajom predloženým v hodnotených PSUR(och) PRAC uvážil, že zmeny v informáciách o lieku u liekov obsahujúcich gadobutrol, boli oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre gadobutrol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo gadobutrol je priaznivý 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 (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce gadobutrol, 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 (registrované) liek (lieky)**



**Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)**

- **Časť 5.1**

Nasledujúca veta sa má odstrániť:

~~Gadobutrol neprechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou, a preto sa neakumuluje v zdravom mozgovom tkanive ani v léziách pri neporušenej hematoencefalickej bariére.~~

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

### Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marec 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. máj 2016

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za gadobutrol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V trenutnem povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da kontrastno sredstvo ne prehaja skozi nepoškodovano krvnomožgansko pregrado. Posebnih študij, ki bi podprle to navedbo, ni. Navedba ni v skladu z objavljenimi študijami, ki kažejo na povečanje jakosti signala pri magnetnoresonančnem slikanju in prisotnost gadolinija v vzorcih tkiv, odvzetih po smrti. Navedba je zato zavajajoča in ni v skladu s trenutnim strokovnim znanjem. Mehanizem prehajanja gadolinija skozi krvnomožgansko pregrado in oblika, v kateri je gadolinij prisoten v možganih, še nista ugotovljena. Objavljanje izsledkov raziskav glede kopičenja gadolinija v možganih se nadaljuje. Zato je težko oblikovati dokončno trditev o tem, katera informacija glede možnega prehajanja gadolinija skozi krvnomožgansko pregrado in kopičenja v možganskem tkivu bi bila primerna oziroma kakšne so ustrezne klinične smernice in priporočila za uporabo tega kontrastnega sredstva. Imetnik dovoljenja za promet mora zato izbrisati navedbo iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Zato glede na podatke, predstavljene v pregledanih PSUR, odbor PRAC meni, da so zahtevane spremembe v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo gadobutrol, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom**

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo gadobutrol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

## **Priloga II**

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

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila**  
(novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- **Poglavje 5.1**

Naslednji stavek je treba izbrisati:

~~Gadobutrol ne prehaja skozi nepoškodovano krvnomožgansko pregrado, zato se ne kopiči v zdravem možganskem tkivu ali v lezijah kadar krvnomožganska pregrada ni poškodovana.~~

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**



## Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh - januar 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12.03.2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11.05.2016

## **Bilaga I**

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

## **Vetenskapliga slutsatser**

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för gadobutrol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Den nuvarande produktresumén anger att produkten inte passerar en intakt blod-hjärnbarriär. Det finns inga specifika studier som stödjer detta påstående och det överensstämmer inte heller med publicerade studier som har visat en ökad signalstyrka på MR och förekomst av gadolinium i postmortala vävnadsprover. Påståendet är därför missvisande och överensstämmer inte med aktuella vetenskapliga rön. En mekanism för hur gadolinium passerar blod-hjärnbarriären är inte fastställd och inte heller i vilken form som gadolinium förekommer i hjärnan. Forskning kring frågeställningen om gadoliniums inlagring i hjärnan publiceras fortlöpande. Det är därför svårt att ge en definitiv och korrekt redogörelse om gadoliniums möjlighet att passera blod-hjärnbarriären och att ackumuleras i hjärnvävnaden, samt om en användbar klinisk vägledning och rekommendationer för produktens användning. MAH ombeds därför stryka påståendet i produktresumén.

Med hänvisning till data som presenterades under granskningen av PSUR anser PRAC att ändring av produktinformationen är berättigad för läkemedel innehållande gadobutrol.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för gadobutrol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) gadobutrol är oförändrat fördelaktigt 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 gadobutrol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

## **Bilaga II**

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

**Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetsil, borttagen text genomstruken)**

- **Avsnitt 5.1**

Följande mening ska raderas:

~~Gadobutrol tränger inte igenom en intakt blod-hjärn-barriär och ackumuleras därför inte i frisk hjärnvävnad eller i lesioner med intakt blod-hjärn-barriär.~~

### **Bilaga III**

**Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

### Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Januari 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2016