



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016  
EMA/203319/2016  
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: gadodiamide

Procedure no.: PSUSA/00001503/201504



**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 gadodiamide, 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.

The available data on the issue of gadolinium-associated skin plaque (GAP) has been evaluated. There are three index cases of GAP identified in the literature, of which two (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) are reported after administration of gadodiamide. In the third case (Gathings) the type of gadolinium used is unknown. It is recommended to add wording in section 4.8 regarding skin plaque in patients who do not otherwise have symptoms or signs of NSF.

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 gadodiamide 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 gadodiamide the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) gadodiamide 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 gadodiamide 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 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Skin and subcutaneous disorders with frequency **not known**: **skin plaque**\*

Under the ADR table, the following footnote should be added:

**\* Cases of gadolinium associated skin plaques with demonstrated sclerotic bodies on histology have been reported with gadodiamide in patients who do not otherwise have symptoms or signs of nephrogenic systemic fibrosis.**

- Section 5.1

Deletion of the sentence:

~~“OMNISCAN does not cross the intact blood-brain barrier”~~

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

For the package leaflet (section 4), with frequency **not known**, the following is proposed:

**Thickening of the skin**

**Annex III**

**Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	January 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

**BG**

## **Приложение I**

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



## Научни заключения

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

В настоящата КХП е посочено, че продуктът не преминава през интактна кръвно-мозъчна бариера. Няма конкретни проучвания в подкрепа на това твърдение, което не е в съответствие с публикуваните изследвания, показващи повишен хиперинтензитет на сигнала на ЯМР изображения и наличието на гадолиний в тъканни проби *post mortem*. Ето защо, това твърдение е подвеждащо и не съответства на съвременните научни познания. Механизмът, по който гадолиний преминава през кръвно-мозъчната бариера и под каква форма се намира в мозъка все още не са установени, но продължават да се публикуват изследвания за отлагането му в мозъка. Поради това е трудно да се определи окончателно каква е подходящата информация относно потенциала на гадолиний да преминава през кръвно-мозъчната бариера и да кумулира в мозъчната тъкан или да се дадат значими клинични насоки и препоръки за използване на продукта. В резултат на това от ПРУ се изиска да премахне това твърдение от КХП.

Направена е оценка на наличните данни по отношение на кожни плаки, свързани с гадолиний. В литературата има три идентифицирани показателни случая, като два от тях (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) са съобщени след прилагане на гадодиамид. В третия случай (Gathings) видът на използвания гадолиний не е известен. Препоръчва се добавянето на текст в точка 4.8 по отношение на кожни плаки при пациенти, които иначе не са имали симптоми или признаци на НСФ.

Поради това, с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи гадодиамид са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи гадодиамид, 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 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“, с неизвестна честота: кожни плаки\*

Под таблицата с НЛР, да се добави следната забележка:

\* Съобщени са случаи на кожни плаки, свързани с гадолий, проявяващи се хистологично с наличието на склеротични тела при пациенти, приемали гадолиамид, които иначе не са имали симптоми или признаци на нефрогенна системна фиброза.

- Точка 5.1

Изтриване на текста:

~~“Омниекен не преминава през интактна кръвно-мозъчна бариера”~~

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е ~~задраскан~~)

В листовката (точка 4), с неизвестна честота, се предлага включването на:

Задебеляване на кожата

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

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

CS

**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 gadodiamid 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.

Byly hodnoceny dostupné údaje k problematice kožního ložiska souvisejícího s gadoliniem (GAP). Existují tři první zjištěné případy GAP popsané v literatuře, z nichž dva (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) jsou nahlášeny po podání gadodiamidu. U třetího případu (Gathings) není typ podaného gadolinia znám. Doporučuje se přidat formulaci do bodu 4.8 v souvislosti s kožním ložiskem u pacientů, kteří jinak nemají příznaky nebo známky nefrogenní systémové fibrózy.

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

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se gadodiamidu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku, které obsahují léčivou látku gadodiamidum, 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 gadodiamidu nebo jsou takovéto přípravky předmětem

budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.



## **PŘÍLOHA II**

### **ZMĚNY V TEXTECH DOPROVÁZEJÍCÍCH LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

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

- Bod 4.8

Je třeba doplnit následující nežádoucí účinek metodou SOC mezi Poruchy kůže a podkožního svalstva s frekvencí **není známo: kožní ložisko\***

Je třeba doplnit následující poznámku pod čarou pod tabulku nežádoucích účinků:

**\* U pacientů, kteří neměli jinak žádné příznaky nebo známky nefrogenní systémové fibrózy, byly u gadodiamidu hlášeny případy kožních ložisek souvisejících s gadoliniem s histologickým průkazem sklerotických útvarů**

- Bod 5.1

Odstranění věty:

~~„OMNISCAN nepřestupuje neporušenou hematoencefalickou bariéru.“~~

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace** (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

V souvislosti s příbalovou informací (bod 4) u frekvence **není známo** je navrhováno následující doplnění:

**Ztluštění kůže**

**<PŘÍLOHA III>**

**<PODMÍNKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI>**

**PŘÍLOHA <III> <IV>**

**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:	12/03/2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11/05/2016

DE

## **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 Gadodiamid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels besagt, dass das Arzneimittel die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Es gibt keine spezifischen Studien, die diese Aussage unterstützen, welche nicht mit den veröffentlichten Studien vereinbar ist, die eine gesteigerte Signalhyperintensität in der Kernspintomografie und das Vorhandensein von Gadolinium in Post-mortem-Gewebeproben nachgewiesen haben. Von daher ist diese Aussage irreführend und nicht konsistent mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand. Ein Mechanismus für die Passage von Gadolinium durch die Blut-Hirn-Schranke und die Form, in der Gadolinium im Gehirn vorliegt, sind noch nicht bekannt und es werden weitere Forschungsergebnisse zum Thema Gadoliniumablagerungen im Gehirn fortlaufend publiziert. Es ist deshalb schwierig, eine eindeutige Aussage darüber zu treffen, welche Informationen über das Potenzial von Gadolinium, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und im Gehirngewebe zu akkumulieren, angemessen wären oder welche klinischen Leitlinien und Empfehlungen für den Einsatz des Arzneimittels sinnvoll wären.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird deshalb aufgefordert, diese Aussage aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entfernen.

Die vorliegenden Daten zum Thema Gadolinium-assoziiertes Haut-Plaques (GAP) wurden evaluiert. Es sind drei Indexfälle von GAP in der Literatur identifiziert, von denen zwei Fälle (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) nach der Verabreichung von Gadodiamid berichtet werden. Im dritten Fall (Gathings) ist die Art des eingesetzten Gadoliniums unbekannt.

Es wird empfohlen, den Wortlaut in Abschnitt 4.8 zu ergänzen bezüglich Haut-Plaques bei Patienten, die keine anderweitigen Symptome oder Anzeichen einer NSF aufweisen.

Deshalb erachtete der PRAC in Hinblick auf die in den bewerteten PSUR(s) präsentierten Daten, dass die Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Gadodiamid enthalten, 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 Gadodiamid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Gadodiamid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv 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 Gadodiamid 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 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ergänzt werden mit der Häufigkeit: **nicht bekannt: Haut Plaques\***

Unter der Tabelle mit den Nebenwirkungen soll die folgende Fußnote eingefügt werden:

**\*Fälle von Gadolinium-assoziierten Haut-Plaques mit histologisch nachgewiesenen sklerotischen Körperchen nach Gadodiamid-Verabreichung wurden bei Patienten berichtet, die sonst keine Symptome oder Anzeichen einer Nephrogenen Systemischen Fibrose aufwiesen.**

- Abschnitt 5.1.

Entfernung des Satzes:

~~“OMNISCAN passiert die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht”~~

**In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Für die Packungsbeilage (Abschnitt 4), mit der Häufigkeit **„nicht bekannt“**, wird Folgendes vorgeschlagen:

**Verdickung der Haut**

**<Anhang III>**

**<Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen>**

**Anhang <III> <IV>**

**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

DK

## **Bilag I**

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

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for {aktive stof i henhold til EURD-listen} er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I det gældende SPC er angivet at produktet ikke passerer en intakt blod-hjerne-barriere. Der foreligger ingen specifikke studier, der underbygger dette udsagn, som således ikke er i overensstemmelse med de offentliggjorte undersøgelser, som har vist øget signalintensitet ved MR undersøgelser og forekomst af gadolinium i vævsprøver taget post mortem. Dette udsagn er derfor misvisende og ikke i overensstemmelse med gældende videnskabelig viden. Mekanismen for passage af gadolinium over blod-hjerne-barrieren og den form, hvori gadolinium er til stede i hjernen er endnu ikke klarlagt. Resultater fra forskning om gadoliniums aflejring i hjernen publiceres fortløbende. Det er derfor vanskeligt at sige noget sikkert om hvilken information som er dækkende for om gadolinium potentielt passerer over blod-hjerne-barrieren og om der sker en akkumulering af gadolinium i hjernevævet, eller noget om betydningen af klinisk vejledning og anbefalinger for brug af produktet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er derfor blevet bedt om at fjerne denne information i SPC.

Tilgængelige data i forbindelse med gadolinium associeret hud plaque (GAP) er blevet evalueret. Der er identificeret tre tilfælde af GAP i litteraturen. To af disse er rapporteret efter administration af gadodiamid (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013). I det tredje tilfælde (Gathings) er typen af gadolinium som blev administreret ukendt. Det anbefales at tilføje tekst i afsnit 4.8 med hensyn til hud plaque hos patienter som ellers ikke viser symptomer eller tegn på NSF.

I lys af resultaterne som præsenteres i de vurderede PSUR, anser PRAC at ændringer i produktinformationen for lægemidler som indeholder gadodiamid er påkrævet.

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

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for {aktive stof i henhold til EURD-listen} er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer {aktive stof i henhold til EURD-listen}, er gunstigt 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 {aktive stof i henhold til EURD-listen} aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.



## **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~~)>

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkning skal lægges til under SOC Hud- og underhudssygdomme med frekvensen **ikke kendt** : **hud plaque\***

Følgende fodnote skal medtages i bivirkningstabellen:

**\* Det er rapporteret tilfælde af gadolinium associeret hud plaque med påvist histologisk hærdet hudvæv (sclerotic bodies) med gadodiamid i patienter som ellers ikke har symptomer eller tegn på nefrogen systemisk fibrose.**

- Afsnit 5.1

Følgende sætning slettes:

«Omniscan passerer ikke en intakt blod-hjerne-barriere»

<Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)>

I indlægssedlen (afsnit 4), foreslås følgende tilføjet med frekvensen **ikke kendt** :

**Fortykkelse af huden**

**Bilag <III> <IV>**

**Tidsplan for implementering af denne aftale**

## Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Januar 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

ΕΛ

## **Παράρτημα Ι**

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

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την {δραστική ουσία όπως αυτή καταχωρήθηκε στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD)}, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η τρέχουσα ΠΧΠ δηλώνει ότι το προϊόν δεν διασχίζει το ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες που να υποστηρίζουν τη δήλωση αυτή, η οποία δεν είναι σύμφωνη με τις δημοσιευμένες μελέτες που έχουν δείξει αυξημένη υπερένταση σήματος στην MRI και την παρουσία του γαδολίνιου σε δείγματα ιστών μετά θάνατον. Η δήλωση αυτή είναι, επομένως, παραπλανητική και δεν συνάδει με την τρέχουσα επιστημονική γνώση. Ένας μηχανισμός για τη διέλευση των γαδολίνιου στο φράγμα αίματος-εγκεφάλου, και η μορφή στην οποία το γαδολίνιο είναι παρόν στον εγκέφαλο δεν έχουν ακόμη καθοριστεί, και η έρευνα για το θέμα της απόθεσης γαδολίνιου στον εγκέφαλο συνεχίζει να δημοσιεύεται. Συνεπώς, είναι δύσκολο να γίνει μια οριστική δήλωση για τις πληροφορίες σχετικά με τη δυνατότητα του γαδολίνιου να διασχίσει το φράγμα αίματος-εγκεφάλου και συσσωρεύονται στον ιστό του εγκεφάλου που σημαίνει κλινικές οδηγίες και συστάσεις για τη χρήση του προϊόντος. Ο ΚΑΚ καλείται, συνεπώς, να αφαιρέσετε τη δήλωση από την ΠΧΠ.

Τα διαθέσιμα στοιχεία για το θέμα του γαδολίνιου που σχετίζονται με πλάκα δέρματος (GAP) έχουν αξιολογηθεί. Υπάρχουν τρεις περιπτώσεις, που ο δείκτης της GAP εντοπίστηκε στη βιβλιογραφία, εκ των οποίων δύο (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση gadodiamide. Στην τρίτη περίπτωση (Gathings) ο τύπος του γαδολίνιου που χρησιμοποιείται είναι άγνωστη. Συνιστάται να προστεθεί διατύπωση στην παράγραφο 4.8 σχετικά με την πλάκα του δέρματος σε ασθενείς που δεν έχουν διαφορετικά συμπτώματα ή σημάδια του NSF.

Ως εκ τούτου, ενόψει των στοιχείων που παρουσιάζονται στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ (s), η ΚΔΕ θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν gadodiamide 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 την {δραστική ουσία όπως αυτή καταχωρήθηκε στον κατάλογο EURD}, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-των) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) {ονομασία δραστικής (-ών) ουσίας (ουσιών) όπως αυτή (-ές) καταχωρήθηκε (-αν) στον κατάλογο EURD} είναι θετική, 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 {δραστική ουσία όπως αυτή καταχωρήθηκε στον κατάλογο EURD} 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)>

- Ενότητα 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί κάτω από τις SOC του δέρματος και του υποδόριου ιστού με μη γνωστή συχνότητα: πλάκα του δέρματος \*

Κάτω από τον πίνακα ADR, θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη υποσημείωση:

\* Περιπτώσεις που σχετίζονται με γαδολίνιο σε πλάκες του δέρματος με αποδεδειγμένη αρτηριοσκληρωση σε ιστολογική εξέταση έχουν αναφερθεί με γαδοδιαμίδη σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν διαφορετικά συμπτώματα ή σημάδια νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης.

- Ενότητα 5.2

Η διαγραφή της φράσης:

~~"Το Omniscan δεν διασχίζει το ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό"~~

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)>

Για το φύλλο οδηγιών χρήσης (τμήμα 4), με μη γνωστή συχνότητα, προτείνεται η ακόλουθη:

Σκλήρυνση του δέρματος

**<Παράρτημα ΙΙΙ>**

**<Όροι για τις άδειες κυκλοφορίας>**

**Παράρτημα <III> <IV>**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

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

ES

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización 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 (IPs) para gadodiamida, las conclusiones científicas son las siguientes:

La ficha técnica actual establece que el medicamento no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta. No existen estudios específicos que respalden esta afirmación, que no es consistente con los estudios publicados que han mostrado un incremento de hiperintensidad de la señal en la imagen de resonancia magnética (RM) y la presencia de gadolinio en muestras de tejido post-mortem. Esta afirmación por tanto induce a confusión y no es consistente con el conocimiento científico actual.

El mecanismo por el que el gadolinio atraviesa la barrera hematoencefálica, y la forma en que está presente en el cerebro no están todavía establecidos, y las investigaciones sobre el depósito de gadolinio en el cerebro siguen publicándose. Así pues, es difícil hacer una afirmación definitiva sobre qué información es la más apropiada, sobre el potencial del gadolinio para atravesar la barrera hematoencefálica y se acumule en el tejido cerebral o sobre guías clínicas relevantes y recomendaciones de uso del medicamento. Así pues, se requiere al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) que elimine la afirmación de la ficha técnica.

Se ha evaluado la información disponible sobre la asociación de la placa cutánea con gadolinio. Hay tres casos principales de placa cutánea asociada a gadolinio identificados en la bibliografía, de los que 2 (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) se notificaron después de la administración de gadodiamida. En el tercer caso (Gathings) no se conoce el tipo de gadolinio utilizado. Se recomienda añadir información en la sección 4.8 considerando la placa cutánea en pacientes que no tuvieron otros síntomas o signos de nefrosis sistémica nefrogénica.

Así pues, en vista de los datos presentados en el/los IPS(s) revisados, el PRAC consideró que las modificaciones en la información de producto de los medicamentos que contienen gadodiamida 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 gadodiamida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento(s) que contienen el (los) principio activo(s) gadodiamida no se modifica, sujeto a los cambios propuesto para la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/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 gadodiamida 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 el (los) medicamento(s) autorizados(s) por  
procedimiento nacional**



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

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el “Sistema de Clasificación de Órganos”: trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con frecuencia **no conocida: placa cutánea\***

Bajo la tabla de RAM, se debe añadir la siguiente nota al pie:

**\* Se han notificado casos de placas cutáneas con cuerpos escleróticos confirmados histológicamente en pacientes con gadodiamida que no tuvieron otros síntomas o signos de nefrosis sistémica nefrogénica.**

- Sección 5.1

Eliminación de la frase:

~~“OMNISCAN no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta”~~

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto** (nuevo texto **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Para el prospecto (sección 4), con frecuencia **no conocida**, se ha propuesto lo siguiente:

**Engrosamiento de la piel.**

**Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

### Calendario para la implementación del acuerdo

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

ET

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

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

Kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes märgitakse, et see ravim ei läbi intaktset hematoentsefaalset barjääri. Puuduvad spetsiifilised uuringud, mis toetaks seda väidet. Avaldatud uuringutes on näidatud signaali intensiivsuse suurenemist MRT-s ja gadoliiniumi esinemist koeproovides lahkamisel. Seega on see väide eksitav ja ei ole kooskõlas praeguste teaduslike andmetega. Gadoliiniumi hematoentsefaalse barjääri läbimise mehhanism ja gadoliiniumi ajus esinemise vorm ei ole veel kindlaks tehtud, gadoliiniumi ajukoes deponeerumise uurimine ja tulemuste avaldamine jätkub. Seetõttu ei saa kindlalt väita, kui suur on gadoliiniumi võime läbida hematoentsefaalset barjääri ja kas see võib kujuda ajukoes, samuti ei ole võimalik anda kliinilisi juhiseid ja kasutamissoovitusi. Müügiloa hoidja peab vastava väite ravimiomaduste kokkuvõttest eemaldama.

On hinnatud olemasolevaid andmeid gadoliiniumiga seotud naastulise nahalööbe (GAP, *gadolinium-associated skin plaque*) kohta. GAP kolm indeksjuhtu tuvastati kirjanduslikest allikatest, millest kaks (*Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013*) olid teatatud pärast gadodiamiidi manustamist. Kolmanda juhu (*Gathings*) puhul ei ole teada, millist tüüpi gadoliiniumi kasutati. Lõiku 4.8 soovitatakse lisada tekst naastulise nahalööbe kohta patsientidel, kellel muid nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*) sümptomeid ja tunnuseid ei esine.

Läbivaadatud perioodiliste ohutusaruannete andmete põhjal otsustas PRAC, et muudatused gadodiamiidi sisaldavate ravimite ravimiteabes on õigustatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Gadodiamiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet gadodiamiid sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

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

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

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

- Lõik 4.8

Järgnev kõrvaltoime tuleb lisada alalõiku Naha ja nahaaluskoe kahjustused sagedusega **Teadmata:**  
**naastuline nahalööve\***

Kõrvaltoimete tabeli alla tuleb lisada järgmine joonealune märkus:

**\* Teatatud on gadoliiniumiga seotud naastulise nahalööbe juhtudest koos histoloogiliselt kinnitatud sklerootiliste kolletega gadodiamiidi saanud patsientidel, kellel muid nefrogeense süsteemse fibroosi sümptomeid ja tunnuseid ei esine.**

- Lõik 5.1

Eemaldada lause:

”OMNISCAN ei läbi intaktset hematoentsefaalbarjääri”

<Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbikriipsutatud~~)>

Pakendi infolehet (lõik 4) tuleb lisada sagedusega **Teadmata** järgmine kõrvaltoime:  
**Naha paksenemine**

<III lisa>

<Müügilubade tingimused>



**<III> <IV> 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

FI

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset**

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

Valmisteyhteenvedossa mainitaan tällä hetkellä, että valmiste ei läpäise ehyttä veri-aivoestettä. Tämän tiedon tueksi ei ole spesifisiä tutkimuksia eikä se vastaa julkaistuja tutkimuksia, joissa on todettu lisääntynyttä signaalin voimistumaa magneettikuvauksessa ja gadoliniumia ruumiinavauksen kudostenäytteissä. Tämä tieto on siksi harhaanjohtava, eikä se ole tämänhetkisen tieteellisen näytön mukainen. Mekanismissa, jolla gadolinium läpäisee veri-aivoesteen, tai muotoa, jossa gadoliniumia esiintyy aivoissa, ei ole vielä varmistettu. Tutkimustuloksia gadoliniumin kertymisestä aivoihin julkaistaan edelleen. Näin ollen on vaikea sanoa varmasti, mikä on oikea gadoliniumin mahdollista veri-aivoesteen läpäisyä ja aivokudokseen kertymistä koskeva tieto tai valmisteen käyttöä koskevien kliinisten ohjeiden ja suositusten merkitys. Myyntiluvan haltijaa pyydetään sen vuoksi poistamaan kyseinen tieto valmisteyhteenvedosta.

Saatavissa olevat tiedot gadoliniumiin liittyvistä ihoplakeista on arvioitu. Kirjallisuudesta on tunnistettu kolme gadoliniumiin liittyvien ihoplakkien indeksitapausta, joista kaksi (Gathings et al. 2014, Bhawan et al. 2013) on raportoitu gadodiamidin antamisen jälkeen. Kolmannessa tapauksessa (Gathings) ei tiedetä, minkätyyppistä gadoliniumia on käytetty. Kohtaan 4.8 suositellaan lisättäväksi tieto ihoplakeista potilailla, joilla ei muutoin ole munuaisperäisen systeemisen fibroosin oireita tai löydöksiä.

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea näin ollen katsoo tarkastetussa määräaikaisessa turvallisuusraportissa esitettyjen tietojen perusteella, että muutokset gadodiamidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheelliset.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet**

Gadodiamidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että gadodiamidia 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

mutakin gadodiamidia 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 4.8

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmän Iho ja ihonalainen kudος kohdalle ja sen esiintyvyydeksi pitää lisätä **tuntematon: ihoplakit\***

Haittavaikutustaulukon alle pitää lisätä seuraava alaviite:

**\* Potilailla, joilla ei muutoin ole munuaisperäisen systeemisen fibroosin oireita tai löydöksiä, on raportoitu gadodiamidin käytön yhteydessä gadoliniumiin liittyviä ihoplakkeja, joissa on histologisessa tutkimuksessa todettu skleroottisia muodostumia.**

- Kohta 5.1

Poistetaan lause:

~~“OMNISCAN ei läpäise ehyttä veri-aivoestettä.”~~

### **Pakkauselosteen asianmukaisten kohtien muutokset**

(lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)

Pakkauselosteeseen (kohta 4) ehdotetaan lisättäväksi haittavaikutus, jonka esiintyvyys on **tuntematon: Ihon paksuuntuminen**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**



## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. maaliskuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. toukokuuta 2016

FR

## **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 gadodiamide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Le RCP actuellement en vigueur affirme que le produit ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique lorsque celle-ci est intacte. Il n'y a pas d'études spécifiques à l'appui de cette affirmation, qui n'est pas compatible avec les études publiées qui ont montré l'hyperintensité du signal en IRM et la présence de gadolinium dans des échantillons de tissus *post-mortem*. Cette affirmation est donc trompeuse et n'est pas en phase avec les connaissances scientifiques actuelles. Le mécanisme de la traversée de la barrière hémato-encéphalique par le gadolinium et la forme sous laquelle le gadolinium est présent dans le cerveau ne sont pas encore établis, et des recherches sur les conséquences du dépôt de gadolinium dans le cerveau continuent à être publiées. Il est par conséquent difficile de délivrer un jugement définitif quant aux informations sur la capacité potentielle du gadolinium à traverser la barrière hémato-encéphalique et à s'accumuler dans le tissu cérébral, ou sur une recommandation clinique et les recommandations pour l'utilisation du produit. Il est donc demandé au titulaire d'AMM de retirer cette affirmation du RCP.

Les données disponibles sur les plaques cutanées associées au gadolinium (GAP) ont été évaluées. Il y a 3 cas de GAP répertoriés dans la littérature, parmi lesquels deux (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) ont été rapportés après administration de gadodiamide. Dans le troisième cas (Gathings), le type de gadolinium utilisé est inconnu. Il est recommandé d'ajouter un libellé dans la section 4.8 relatif aux plaques cutanées chez des patients ne présentant pas par ailleurs de signes ou symptômes de FNS.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le PSUR étudié, le PRAC considère que des changements des informations sur le produit pour les médicaments contenant du gadolinium sont justifiés.

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 gadodiamide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le(s) substance(s) active(s) gadodiamide est favorable 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 du gadodiamide 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~~)

- Section 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec la fréquence **fréquence indéterminée : plaque cutanée\***

Sous le tableau des effets indésirables, la note de pied de page suivante doit être ajoutée :

**\* Des cas de plaques cutanées associées au gadolinium avec corps sclérotiques mis en évidence en histologie ont été rapportés avec le gadodiamide chez des patients ne présentant pas par ailleurs de signes ou symptômes de fibrose néphrogénique systémique.**

- Section 5.1

Suppression de la phrase :

~~« Le gadodiamide ne traverse pas la barrière hématoencéphalique intacte »~~

**Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice** (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Pour la notice (section 4), le libellé suivant est proposé avec une **fréquence indéterminée** :

**Epaississement de la peau**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## 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:	12/03/2016
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):	12/03/2016



HR

**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 gadodiamid, znanstveni zaključci su sljedeći:

U važećem sažetku opisa svojstava lijeka navodi se kako lijek ne prolazi neoštećenu krvno-moždanu barijeru. Nema specifičnih ispitivanja koja bi potkrijepila ovu izjavu, koja nije u skladu s objavljenim ispitivanjima koja su pokazala pojačani hiperintenzitet signala na MR-u i prisutnost gadolinija u uzorcima tkiva uzetim *post mortem*. Ova izjava stoga navodi na pogrešno mišljenje i nije u skladu s trenutnim znanstvenim spoznajama. Mehanizam kojim gadolinij prolazi krvno-moždanu barijeru i oblik u kojem je gadolinij prisutan u mozgu još nisu ustanovljeni, te se nastavlja objavljivanje ispitivanja o nakupljanju gadolinija u mozgu. 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 nositelj odobrenja traži da izostavi ovu izjavu iz sažetka opisa svojstava lijeka.

Procjenjivani su dostupni podaci o plakovima na koži povezanim s gadolinijem (engl. gadolinium-associated skin plaque, GAP). Postoje tri slučaja GAP-a identificiranih u literaturi, od kojih su dva zabilježena (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) nakon primjene gadodiamida. U trećem slučaju (Gathings) tip upotrijebljenog gadolinija nije poznat. Preporučuje se dodati tekst u dio 4.8 vezano uz plakove na koži u bolesnika koji inače nemaju simptome ili znakove nefrogene sistemske fibroze (NSF).

Stoga, u pogledu podataka opisanih u pregledanom(im) PSUR-u(-ima), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže gadodiamid 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 gadodiamid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari gadodiamid povoljan, 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 gadodiamid.

## **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**, a izbrisani tekst je ~~precrtan~~)>

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod Poremećaji kože i potkožnog tkiva s učestalošću **nepoznato: plakovi na koži\***

Ispod tablice s nuspojavama treba dodati napomenu:

**\* Slučajevi plakova na koži povezanih s gadolinijem s histološki dokazanim sklerotičnim tijelima zabilježeni su s gadodiamidom u bolesnika koji inače nemaju simptome ili znakove nefrogene sistemske fibroze.**

- Dio 5.1

Brisanje rečenice:

~~“Omniscan ne prolazi neoštećenu krvno-moždanu barijeru.”~~

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Za uputu o lijeku (dio 4), s učestalošću **nepoznato**, predloženo je sljedeće:

**Zadebljanje kože**

**Dodatak <III> <IV>**

**Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

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

HU

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő  
módosításokat javasoló indoklás**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a gadodiamidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A jelenleg hatályos alkalmazási előírás szerint a készítmény nem jut át az ép vér-agy gáton. Nem végeztek olyan specifikus vizsgálatokat, amelyek alátámasztanák ezt az állítást, mely nem konzisztens azzal a publikált vizsgálattal, melynek keretében megnövekedett jel hiperintenzitást mutatott ki az MRI vizsgálaton, valamint a gadolínium jelenlétét posztmortem szövetmintákban. Ennélfogva ez az állítás félrevezető és nem konzisztens a jelenlegi tudományos állásponttal. Jelen pillanatban még nem ismert, hogy a gadolínium milyen mechanizmus útján lépi át a vér-agy gátat, és az sem, hogy az agyban milyen formában van jelen. A gadolínium agyban történő lerakódásának témájában újabb kutatási eredmények publikálása várható. Ezen okokból nehéz kétséget kizáróan meghatározni, hogy milyen információ közlése lenne helyénvaló arról, mekkora az esélye annak, hogy a gadolínium átlépi a vér-agy gátat és felhalmozódik az agyszövetben, valamint ennek hatásáról a készítmény használatára vonatkozó klinikai irányelvekre és ajánlásokra. Ezért felkérjük a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy törölje az állítást az alkalmazási előírásból.

A gadolíniumhoz köthető bőrplakkok (GAP=Gadolinium-associated skin plaque) kérdésében elérhető adatok értékelése megtörtént. Három GAP jelző esetet azonosítottak az irodalomban, melyek közül kettőt (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) a gadodiamid adása után jelentettek. A harmadik esetben (Gathings) a használt gadolínium típusa ismeretlen. A 4.8 pont kiegészítése javasolt a bőrplakkok megjelenésére vonatkozóan olyan betegeknél, akik egyébként nem mutatják a nefrogén szisztémás fibrózis jeleit és tüneteit.

Következésképpen, a felülvizsgált PSUR-ban bemutatott adatok fényében a PRAC úgy tekinti, hogy a gadodiamidot tartalmazó gyógyszerkészítményekről szóló információk változásai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

A gadodiamidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a gadodiamid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.



A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, gadodiamidot 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)**

- 4.8 pont

A következő nemkívánatos hatást kell feltüntetni a Bőr és bőralatti szövetek betegségei és tünetei között **nem ismert** gyakorisággal: **plakkok a bőrön\***

A nemkívánatos hatásokat tartalmazó táblázat alá a következő lábjegyzet kerüljön:

**\*Gadoliniumhoz köthető bőrplakkok eseteit jelentették megkeményedett szöveteket mutató szövettani vizsgálatokkal alátámasztva olyan gadodiamidot kapó betegeknél, akik egyébként nem mutatták a nefrogén szisztémás fibrózis jeleit és tüneteit.**

- 5.1 pont

Az alábbi mondat törlése:

„Az Omniscan a sértetlen vér-agy gáton nem jut át.”

**A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)**

A betegtájékoztatóban (4. pont), **nem ismert** gyakorisággal, az alábbi feltüntetése javasolt:

**A bőr megvastagodása**

### **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:	2016.03.12.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016.05.11.

IS

## **Viðauki I**

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

## Vísindalegar niðurstöður

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

Í núverandi samantekt á eiginleikum lyfsins kemur fram að lyfið fari ekki yfir órofinn blóð- heila þröskuld. Engar sértækar 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 vísindalegri 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.

Lagt hefur verið mat á tiltæk gögn um gadólíníum-tengdar skellur í húð (gadolinium-associated skin plaque, GAP). Þremur vísitilvikum (index cases) gadólíníum-tengdra skellna í húð hefur verið lýst í vísindagreinum og var tilkynnt um tvö þeirra (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) eftir gjöf gadódíamíðs. Í þriðja tilvikinu (Gathings) var ekki vitað hvaða efni sem innihélt gadólíníum var notað. Ráðlagt er að bæta við kafla 4.8 upplýsingum um skellur í húð hjá sjúklingum sem ekki hafa önnur einkenni eða merki altækrar nýrnatengdrar bandvefsaukningar (nephrogenic systemic fibrosis, NSF).

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 gadódíamíð.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir gadódíamíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið gadódíamíð, sé hagstætt 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 gadódíamíð 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 4.8

Bæta eftirtalinni aukaverkun við líffæraflokkinn Húð og undirhúð í tíðniflokknum **Tíðni ekki þekkt: húðskellur (skin plaques)\***

Bæta eftirtalinni neðanmálgrein við fyrir neðan aukaverkanatöfluna:

**\* Tilkynnt hefur verið um gadólíníumtengdar skellur í húð, sem sýnt hefur verið fram á með vefjafræðilegri skoðun að innihalda herslisagnir (sclerotic bodies), við notkun gadódíamíðs hjá sjúklingum sem ekki hafa önnur einkenni eða merki altækrar nýrnatengdrar bandvefsaukningar (nephrogenic systemic fibrosis).**

- Kafli 5.1

Fella niður eftirfarandi setningu:

„Omniscan kemst ekki yfir óskaddaðan blóð-heila þröskuld“

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

Lagt er til að bæta eftirfarandi aukaverkun við fylgiseðilinn (4. kafla) í tíðniflokknum **Tíðni ekki þekkt:**

**Þykknun húðar**

### **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 2106
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2016

IT

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione  
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 gadodiamide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

L'attuale Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto riporta che il medicinale non attraversa la barriera ematoencefalica integra. Non ci sono studi specifici in supporto di questa affermazione, non consistente con gli studi pubblicati, che hanno invece dimostrato una maggiore iperintensità del segnale in Risonanza Magnetica e la presenza di gadolinio in campioni di tessuto post-mortem. Tale affermazione è pertanto erranea e non consistente con le attuali conoscenze scientifiche. Non sono stati ancora accertati il meccanismo di attraversamento della barriera emato-encefalica per il gadolinio né la forma con cui il gadolinio è depositato nel cervello mentre prosegue la pubblicazione di ricerche sulla problematica della deposizione del gadolinio nel cervello. E' pertanto difficile affermare in via definitiva quale sia l'informazione più appropriata da fornire sulla capacità del gadolinio di attraversare la barriera ematoencefalica e di accumularsi nel tessuto cerebrale e in termini di indicazione clinica e di raccomandazioni d'uso del medicinale.

Il titolare dell'AIC deve pertanto rimuovere la suddetta frase dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Sono stati valutati i dati disponibili sulla placca cutanea associata al gadolinio (GAP). Sono stati identificati in letteratura tre casi sospetti di GAP, di cui due (Gathings ed altri 2014, Bhawan ed altri 2013) sono stati segnalati dopo somministrazione di gadodiamide. Nel terzo caso (Gathings) il tipo di gadolinio utilizzato non è noto. Si raccomanda di aggiungere nel paragrafo 4.8 una frase relativa alla placca cutanea in pazienti che non hanno altri sintomi o segni di NSF.

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR(s) esaminati il PRAC ha ritenuto che debbano essere garantite le modifiche alle Informazioni sui medicinali contenenti gadodiamide.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su gadodiamide il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo gadodiamide sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'/le autorizzazione/i 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 gadodiamide, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i 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 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza non nota: placca cutanea\*

\* Sono stati riportati per gadodiamide casi di placche cutanee associate a gadolinio con corpi sclerotici visibili all'esame istologico in pazienti che non hanno altri sintomi o segni di fibrosi nefrogenica sistemica.

- Paragrafo 5.1

Eliminazione della frase:

~~"Omniscan non supera la barriera ematoencefalica integra."~~

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Per il Foglio Illustrativo (paragrafo 4) con frequenza non nota, è proposto quanto segue:

Ispessimento della pelle

**Allegato III**

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



## Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Gennaio
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

LT

## **I priedas**

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

## **Mokslinės išvados**

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

Patvirtintoje PCS nurodyta, kad preparatas nepraeina pro nepažeistą kraujo ir galvos smegenų barjerą. Specialių tyrimų, kurie galėtų patvirtinti šį teiginį, prieštaraujantį paskelbtų tyrimų rezultatams, kurie parodė padidėjusį MRT didesnio aktyvumo signalą ir gadolinio buvimą po mirties paimtuose audinių mėginiuose, neatlikta. Todėl šis teiginys yra klaidinantis ir neatitinka dabartinių mokslinių žinių. Gadolinio mechanizmas praeiti pro kraujo ir galvos smegenų barjerą bei forma, kuria gadolinis randamas smegenyse, dar nenustatyti ir mokslinis tyrimas gadolinio nusėdimo galvos smegenyse yra ruošiamas paskelbimui. Todėl sunku suformuluoti galutinį teiginį dėl tinkamos informacijos apie gadolino galimybę praeiti kraujo ir galvos smegenų barjerą ir kauptis galvos smegenų audiniuose, dėl reikšmingos klinikinės mokymo medžiagos ir preparato vartojimo rekomendacijų. Todėl registruotojo prašoma išbraukti šį teiginį iš PCS.

Buvo įvertinti su gadoliniu susijusių odos plokštelių (angl., *gadolinium-associated plaques (GAP)*) turimų duomenų rezultatai. Literatūroje nustatyti 3 GAP indeksų atvejai, iš kurių 2 (*Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013*) buvo nustatyti pavartojus gadodiamido. Trečiu atveju (*Gathings*) gadolinio vartojimo tipas nežinomas. Rekomenduojama 4.8 skyriuje įrašyti formuluotę dėl odos plokštelių pacientams, kuriems kitais atvejais nefrogeninės sisteminės fibrozės simptomų ar požymių nebuvo.

Todėl, atsižvelgiant į duomenis, kurie pateikti įvertintame *PASP*, *PRAC* laikosi nuomonės, kad šie pakeitimai vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra gadodiamido, informaciniams dokumentams yra 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 gadodiamido, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gadodiamido, 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 gadodiamido, 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~~)>

- 4.8 skyrius

Nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, kurios dažnis **nežinomas: odos plokštelės\***

Į NVR lentelę turi būti įtraukta ši pastaba:

\* Skiriant gadodiamido pacientams, kuriems kitais atvejais nefrogeninės sisteminės fibrozės simptomų ar požymių nebuvo, nustatyti su gadoliniu susijusių odos plokštelių su histologiniu tyrimu patvirtintomis sklerozinėmis plokštelėmis atvejai.

- 5.1 skyrius

Sakinio išbraukimas

~~OMNISCAN nepraeina pro nepažeistą kraujo ir galvos smegenų barjerą.~~

<Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Pakuotės lapelyje (4 skyriuje) su dažniu **nežinomas** yra siūloma:

**Odos sustorėjimas**

### **III priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

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

**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 gadodiamīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pašreizējā zāļu aprakstā norādīts, ka zāles nešķērso neskartu hematoencefālo barjeru. Nav specifisku pētījumu, kas pamato šo norādi, kas nav saskaņā ar publicētajiem pētījumiem, kuros konstatēta palielināta signālu hiperintensitāte magnētiskās rezonanses attēlā un gadolīnija klātbūtne pēcnāves audu paraugos. Tādējādi šis apgalvojums ir maldinošs un nav saskaņā ar pašreizējām zinātniskām atziņām. Mehānisms, kā gadolīnijs šķērso hematoencefālo barjeru un veids, kādā gadolīnijs atrodas smadzenēs, vēl nav izpētīts un pētījumi par gadolīnija nogulsņēšanos smadzenēs vēl tiek publicēti. Tāpēc ir grūti noformulēt galīgo paziņojumu par piemērotāko informāciju attiecībā uz gadolīnija spēju šķērsot hematoencefālo barjeru un uzkrāties smadzeņu audos vai kādas būtu klīniskās vadlīnijas un rekomendācijas zāļu lietošanai. Tāpēc reģistrācijas apliecības īpašnieks tiek lūgts izņemt šo norādi no zāļu apraksta.

Ir izvērtēti pieejamie dati par ar gadolīnija lietošanu saistītiem perēkļveida ādas izsitumiem (*gadolinium-associated skin plaque (GAP)*). Literatūrā ir identificēti trīs GAP gadījumi, no kuriem par diviem (*Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013*) tika ziņots pēc gadodiamīda ievadīšanas. Trešajā gadījumā (*Gathings*) lietotā gadolīnija veids nav zināms. Tiek rekomendēts 4.8. apakšpunktā pievienot norādi par perēkļveida ādas izsitumiem pacientiem, kuriem citādi nav bijuši nefrogēnas sistēmiskas fibrozes (NSF) simptomi vai pazīmes.

Tāpēc, ņemot vērā pārskatītajā PADZ minētos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas produkta informācijā zālēm, kas satur gadodiamīdu, 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 gadodiamīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu gadodiamīdu, ir labvēlīgs, 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 gadodiamīdu 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)

- 4.8. apakšpunkts

Šāda blakusparādība ir jāpievieno sadaļā Ādas un zemādas audu bojājumi ar sastopamības biežumu **Nav zināms: perēklveida ādas izsitumi\***

Zem blakusparādību tabulas ir jāpievieno šāda atsauce:

**\* Zinots par ar gadolīnija lietošanu saistītiem perēklveida ādas izsitumiem ar histoloģiski apstiprinātām sklerotiskām pārmaiņām, lietojot gadodiamīdu pacientiem bez nefrogēnas sistēmiskas fibrozes simptomiem vai pazīmēm.**

- 5.1. apakšpunkts

Jādzēš teikums:

~~“OMNISCAN nešķērso nebojātu hematoencefālo barjeru”~~

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos** (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Lietošanas instrukcijā (4. punkts) ar sastopamības biežumu **Nav zināms** ierosināts norādīt:

**Ādas sabiezējums**

### **III pielikums**

**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**

## Vienošanās ieviešanas grafiks

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

MT

## **Anness I**

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

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal gadodiamide, il-konklużjonijiet 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 zieda fl-iperintensità tas-sinjal 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 tgħarraf u rakkomandazzjonijiet dwar l-użu tal-prodott. Għalhekk l-MAH huwa mitlub biex ineħhi l-istqarrija mill-SmPC.

Ġiet evalwata d-dejta disponibbli dwar il-kwistjoni ta' qoxra fuq il-ġilda assoċjata ma' gadolinium (GAP - gadolinium-associated skin plaque). Hemm tliet każijiet ta' referenza ta' GAP identifikati fil-letteratura, li minnhom tnejn (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) kienu rrappurtati wara l-ġhotti ta' gadodiamide. Fit-tielet każ (Gathings) mhux magħruf it-tip ta' gadolinium użat. Huwa rakkomandat li fis-sezzjoni 4.8 tizzied il-kitba dwar qoxra fuq il-ġilda f'pazjenti li minbarra dan ma jkollhomx sintomi jew sinjali ta' NSF.

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

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

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

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

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid 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 gadodiamide huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid 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 għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott** (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizdied taħt l-SOC disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza **mhux magħrufa: qoxra fuq il-ġilda\***

Taħt it-tabella tal-ADR, għandha tizdied in-nota li ġejja:

**\* F'pazienti li minbarra dan ma jkollhomx sintomi jew sinjali ta' fibrozi sistemika nefroġenika kienu rrappurtati każijiet ta' qoxra fuq il-ġilda assoċjata ma' gadolinium b'evidenza ta' korpi sklerotiċi fuq l-istoloġija.**

- Sezzjoni 5.1

Is-sentenza li ġejja għandha tiġi maqtugħa:

~~“OMNISCAN ma jaqsamx barriera intatta ta' bejn id demm u l-moħħ”~~

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' tagħrif** (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Għall-fuljett ta' tagħrif (sezzjoni 4), bi frekwenza **mhux magħrufa**, qed jiġi propost li ġej:

**Thaxxin tal-ġilda**

### **Anness III**

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

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

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Jannar
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

NL

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen 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 gadodiamide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De huidige SPC vermeldt dat het product de intacte bloed-hersenbarrière niet passeert. Er zijn geen specifieke onderzoeken die deze verklaring ondersteunen, wat niet in overeenstemming is met de gepubliceerde studies die verhoogde signaalhyperintensiteit op MRI en de aanwezigheid van gadolinium in post-mortemweefselmonsters hebben aangetoond. Deze uitspraak is daarom misleidend en niet in overeenstemming met de huidige wetenschappelijke kennis. Het mechanisme hoe gadolinium de bloed-hersenbarrière passeert en de vorm waarin gadolinium aanwezig is in de hersenen zijn nog niet vastgesteld en er wordt nog steeds gepubliceerd over onderzoek naar het vraagstuk van gadoliniumafzetting in de hersenen. Het is daarom moeilijk om een definitieve uitspraak te doen over welke informatie betreffende het potentieel voor gadolinium om de bloed-hersenbarrière te passeren en op te hopen in het hersenweefsel juist is, of over zinvolle klinische richtsnoeren en aanbevelingen voor het gebruik van dit product. De vergunninghouder wordt daarom verzocht de verklaring van de SPC te verwijderen.

De beschikbare gegevens over de kwestie van gadolinium-geassocieerde huid plaque (GAP) is geëvalueerd. In de literatuur zijn er drie index cases van GAP geïdentificeerd, waarvan twee (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) gerapporteerd na toediening van gadodiamide. In het derde geval (Gathings) was de gebruikte soort gadolinium onbekend. Het wordt aanbevolen om in paragraaf 4.8 tekst toe te voegen met betrekking tot huid plaque in patiënten die geen andere klachten of symptomen van NSF hebben.

Daarom, in het licht van de in de beoordeelde PSUR('s) gepresenteerde gegevens, is het PRAC van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die gadodiamide bevatten gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het 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 gadodiamide 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) gadodiamide bevat(ten) gunstig 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 gadodiamide 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 4.8

De volgende bijwerking moet toegevoegd worden onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met een frequentie

**Niet bekend: huid plaque\***

Onder de tabel met bijwerkingen moet de volgende voetnoot worden toegevoegd:

**\* Gevallen van gadolinium-geassocieerde huid plaque, met aangetoonde sclerotische haarden in de histologie, zijn gerapporteerd met gadodiamide in patiënten die geen andere klachten of symptomen van nefrogene systemische fibrose hebben.**

- Rubriek 5.1

Verwijder de volgende zin:

~~"Omniscan passeert niet de intacte bloed hersenbarrière"~~

<Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

Voor de bijsluiter (rubriek 4), met de frequentie **niet bekend**, wordt het volgende voorgesteld:

**Huidverdikking**

### **Bijlage III**

**Voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen**



**Bijlage <III> <IV>**

**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

NO

## **Vedlegg I**

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

## Vitenskapelige konklusjoner

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

I gjeldende preparatomtale er det angitt at produktet ikke passerer en intakt blod-hjerne-barriere. Det foreligger ingen spesifikke studier som underbygger dette utsagnet, som ikke er i overensstemmelse med funn fra publiserte studier som har vist økt signalintensitet ved MR undersøkelser og forekomst av gadolinium i vevsprøver tatt post mortem. Dette utsagnet er derfor misvisende og ikke i overensstemmelse med gjeldende vitenskapelig kunnskap. Mekanismen for passasje av gadolinium over blod-hjerne-barrieren og i hvilken form gadolinium foreligger i hjernen er så langt ikke klarlagt. Resultater fra forskning på gadoliniumavsetninger i hjernen publiseres fortløpende. Det er derfor vanskelig å si noe sikkert om hvilken informasjon om potensiell passasje over blod-hjerne-barrieren og akkumulering av gadolinium i hjernevevet som er dekkende, eller noe om betydningen av klinisk veiledning og anbefalinger for bruk av produktet. Innehaver av markedsføringstillatelsen er derfor bedt om å fjerne denne informasjonen i preparatomtalen.

Tilgjengelige data i forbindelse med gadolinium assosiert hudplakk (GAP) har blitt evaluert. Det er identifisert tre tilfeller av GAP i litteraturen. To av disse er rapportert etter administrasjon av gadodiamid (*Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013*). I det tredje tilfellet (*Gathings*) er typen av gadolinium som ble administrert ukjent. Det anbefales å legge til tekst i avsnitt 4.8 med hensyn til hudplakk hos pasienter som ellers ikke viser symptomer eller tegn til NSF.

I lys av resultatene som presenteres i de vurderte PSURene, anser PRAC at endringer i preparatomtalen for legemidler som inneholder gadodiamid er påkrevet.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

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

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gadodiamid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet gadodiamid er positivt, 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 gadodiamid 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 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under SOC Hud- og underhudssykdommer med frekvensen **ikke kjent : hudplakk\***

Følgende fotnote skal tas inn i bivirkningstabellen:

**\* Tilfeller av gadoliniumassosierte hudplakk med påvist histologisk fortykket hudvev (sclerotic bodies) er rapportert med gadodiamid hos pasienter som ellers ikke har symptomer eller tegn til nefrogen systemisk fibrose.**

- Avsnitt 5.1

Følgende setning slettes:

~~«Omniscan passerer ikke en intakt blod-hjerne-barriere»~~

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

I pakningsvedlegget (avsnitt 4), er følgende tillegg forelått med frekvensen **ikke kjent :**

**Fortykkelse av huden**

### **Vedlegg III**

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

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning 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



PL

## **Aneks I**

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

## **Wnioski naukowe**

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

Aktualna ChPL podaje, że produkt nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg. Nie ma specyficznych badań potwierdzających powyższe 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 wytyczne i zalecenia dotyczące stosowania omawianego produktu. Podmiot odpowiedzialny (MAH) jest zatem zobowiązany do usunięcia tego stwierdzenia z ChPL.

Oceniono dostępne dane dotyczące łuszczycy plackowatej skóry związanej ze stosowaniem gadolinu (GAP, ang. gadolinium-associated skin plaque). W literaturze znaleziono trzy przypadki GAP, z czego dwa (Gathings i inni 2014, Bhawan i inni 2013) zgłoszono po podaniu gadodiamidu. W trzecim przypadku (Gathings) rodzaj zastosowanego gadolinu nie jest znany. Mając powyższe na uwadze, zaleca się dodać w punkcie 4.8 ChPL informacje dotyczące występowania łuszczycy plackowatej skóry u pacjentów, u których nie występowały przedmiotowe ani podmiotowe objawy nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF, ang. nephrogenic systemic fibrosis).

Dlatego też, w świetle danych przedstawionych w ocenionym PSUR, PRAC uznał wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających gadodiamid, za uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

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

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących gadodiamidu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną gadodiamid 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 gadodiamid są obecnie dopuszczone 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 4.8

Następujące działanie niepożądane o częstości występowania **częstość nieznana** należy dodać do punktu „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” w klasyfikacji układów i narządów:  
**łuszczyca plackowata skóry\***

Ponizej tabeli działań niepożądanych, należy dodać następujący odnośnik:

**\* U pacjentów którym podano gadodiamid, u których nie występowały przedmiotowe ani podmiotowe objawy nerkopochodnego włóknienia układowego, odnotowano przypadki łuszczycy plackowatej skóry związanej ze stosowaniem gadolinu, występującej wraz ze stwardniałymi strukturami w obrazie histologicznym.**

- Sekcja 5.1

Należy usnąć następujące stwierdzenie:

Omnisean nie przechodzi przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg.

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

W ulotce dla pacjenta (w punkcie 4), proponuje się dodać do częstości **częstość nieznana** następujące działanie niepożądane:

**Zgrubienia skóry**

### **Aneks III**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w Styczniu
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

PT

## **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 a gadodiamida, as conclusões científicas são as seguintes:

O RCM actual indica que o produto não atravessa a barreira hematoencefálica intacta. Não existem estudos específicos que suportem esta declaração, a qual não é consistente com os estudos publicados que demonstram um aumento de sinal de hiperintensidade na RM e a presença de gadolínio em amostras de tecidos post mortem. Esta menção é portanto considerada como indutora de erro e não consistente com o conhecimento científico actual. O mecanismo pelo qual o gadolínio atravessa a barreira hematoencefálica e a forma com que o gadolínio se apresenta no cérebro não foi ainda estabelecido e pesquisas incidentes na deposição de gadolínio no cérebro são continuamente publicadas.

Torna-se assim difícil fazer uma declaração definitiva sobre que informação é adequada incluir no que refere ao potencial do gadolínio de atravessar a barreira hematoencefálica e a sua deposição no tecido cerebral ou dar orientações clínicas significativas e recomendações para a utilização do produto.

Assim sendo, é solicitado que o Titular de AIM retire esta informação do RCM.

Os dados disponíveis sobre as placas na pele associadas ao gadolínio foram avaliados. Existem três casos reportados de placas na pele associadas ao gadolínio na literatura, dois dos quais (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) foram reportados após a administração de gadodiamida. No terceiro caso (Gathings) o tipo de gadolínio utilizado é desconhecido. Recomenda-se a inclusão de texto na secção 4.8 no que refere à placa na pele em doentes que de outra forma não demonstram sintomas ou sinais de FSN.

Concluindo, tendo em conta os dados apresentados na revisão do RPS, o PRAC considera que as alterações à informação do produto dos medicamentos contendo gadodiamida foram 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 { substância ativa incluída na lista EURD } , o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) {substância ativa incluída na lista EURD} é favorável 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 {substância ativa incluída na lista EURD} 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 4.8

O seguinte efeito adverso deve ser adicionado sob Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com frequência **Desconhecida: placas na pele** \*

Sob a tabela de efeitos adversos, deve ser adicionada a seguinte nota:

**\*Foram reportados casos de placas na pele associadas ao gadolínio com demonstração histológica de corpos escleróticos em doentes que de outra forma não demonstraram sintomas ou sinais de fibrose sistémica nefrogénica.**

- Secção 5.1

Eliminação da frase:

~~Omniscan não atravessa a barreira hematoencefálica intacta.~~

<Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (o novo texto está **sublinhado e a negrito**, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)>

É proposta a adição do seguinte texto na secção 4 do Folheto Informativo com frequência “**Desconhecido**”:

**Espessamento da pele**

**<Anexo III>**

**< Condições relativas à autorização de comercialização >**

**Anexo <III> <IV>**

**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

RO

## **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 {numele substanței active astfel cum apare în lista EURD}, concluziile științifice sunt următoarele:

Prezentul RCP indică faptul că produsul nu traversează bariera indemnă hematoencefalică. Nu există studii specifice care sprijină această afirmație, care nu este în concordanță cu studiile publicate, ce au arătat hiperintensitate crescută a semnalului la RMN și prezența de gadolinium în probele de țesut post-mortem. Prin urmare, această afirmație este falsă și nu respectă cunoștințele științifice curente. Un mecanism prin care gadolinium să traverseze bariera hematoencefalică și forma în care gadolinium este prezent în creier nu au fost încă stabilite, iar cercetarea problemei depunerii gadolinium în creier continuă să fie publicată. Prin urmare, este dificil să se facă o afirmație cu privire la informațiile care ar fi potrivite privind potențialul gadolinium de a traversa bariera hematoencefalică și de a se acumula în țesutul cerebral sau cu privire la indicarea de sfaturi clinice sau recomandări de utilizare a produsului. Prin urmare, DAPP trebuie să retragă afirmația din RCP.

Datele disponibile cu privire la problema plăcii cutanate asociate cu gadoliniul (PCG) au fost evaluate. Există trei cazuri indexate de PCG identificate în literatură, din care două (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) sunt raportate după administrarea de gadodiamidă. În al treilea caz (Gathings), tipul de gadolinium utilizat este necunoscut. Se recomandă adăugarea textului în secțiunea 4.8 cu privire la placa cutanată la pacienții care nu au alte simptome sau semne de FSN.

Prin urmare, prin prisma datelor prezentate în RPAS, PRAC a considerat că modificările privind informațiile produsului, aduse produselor medicinale care conțin gadodiamidă, au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

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

Pe baza concluziilor științifice pentru {numele substanței active astfel cum apare în lista EURD}, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active {substanța activă astfel cum apare în lista EURD} 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 {substanța activă astfel cum apare în lista EURD} 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 îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)>

- Secțiunea 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată sub SOC Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu frecvența **necunoscut: placă cutanată\***

Sub tabelul cu reacții adverse, se va adăuga următoarea notă de subsol:

**\* Cazuri de plăci cutanate asociate cu gadolinium cu corpi sclerotici evidențiați la examenul histologic au fost raportate cu gadodiamidă la pacienții care nu au alte simptome sau semne de fibroză sistemică nefrogenă.**

- Secțiunea 5.1

Ștergerea propoziției:

~~“OMNISCAN nu traversează bariera indemnă hematoencefalică”~~

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)>

Pentru prospect (secțiunea 4), cu frecvență **necunoscut**, se propun următoarele:

**Îngroșarea pielii**

### **Anexa III**

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

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ianuarie 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 May 2016

SE

## **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 {aktiv substans från EURD-listan} dras följande vetenskapliga slutsatser:

Den nuvarande produktresumén anger att produkten inte passerar blod-hjärnbarriären. Det finns inga specifika studier som stödjer detta påstående, vilket inte överensstämmer med de publicerade studierna som har visat ökad signalhyperintensitet på MRI och förekomst av gadolinium i post-mortem vävnadsprover. Detta påstående är därför missvisande och inte förenligt med aktuell vetenskaplig kunskap. En mekanism för gadoliums passage över blod-hjärnbarriären, och i vilken form gadolinium förekommer i hjärnan, har ännu inte fastställts och forskning om gadoliums avlagring i hjärnan publiceras fortlöpande. Det är därför svårt att säga något med säkerhet om vilken information angående gadoliums förmåga att passera blod-hjärnbarriären och ackumulering i hjärnvävnad som är riktig, eller om betydelsen med klinisk vägledning och rekommendationer för användning av denna produkt. Innehavaren av marknadsföringstillståndet ombeds därför att ta bort detta påstående från produktresumén.

Tillgängliga data på ämnet gadolinium-associerade hudplack (GAP) har utvärderats. Det finns tre indexfall av GAP identifierade i litteraturen, av vilka två (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) har rapporterats efter administrering av gadodiamid. I det tredje fallet (Gathings) är det okänt vilken sorts gadolinium som användes. Det rekommenderas att lägga till information i avsnitt 4.8 om hudplack hos patienter som i övrigt inte har symtom eller tecken på NSF.

Därför, med tanke på de data som presenteras i den granskade PSURen, rekommenderar PRAC att förändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller gadodiamid är befogade.

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

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

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för gadodiamid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen gadodiamid är 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 gadodiamid 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 fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklass (SOC) Hud och subkutan vävnad med frekvensen ingen känd frekvens: hudplack\*

Efter biverkningstabellen ska följande fotnot läggas till:

**\* Fall av hudplack som har associerats med gadolinium, med histologiskt påvisade sklerotiska kroppar, har rapporterats med gadodiamid hos patienter som inte annars har symtom eller tecken på nefrogen systemisk fibros.**

- Avsnitt 5.1

Borttagande av meningen:

~~“OMNISCAN passerar ej den intakta blod-hjärnbarriären.”~~

**Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln**

(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

I bipacksedeln (avsnitt 4), med frekvensen **Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**, föreslås följande:

**Förtjockning av huden**

### **Bilaga III**

**Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**



## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Januari 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

SK

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

## Vedecké závery

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

Súčasný SPC uvádza, že liek neprechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou. Nie sú dostupné žiadne špecifické štúdie, ktoré by podporili toto tvrdenie, ktoré sa nezhoduje so zverejnenými štúdiami, ktoré potvrdili zvýšenú hyperintenzitu MR signálu a prítomnosť gadolína vo vzorkách tkanív odobraných post mortem. Toto tvrdenie je preto zavádzajúce a nezhoduje sa so súčasnými vedeckými poznatkami. Mechanizmus prechodu gadolína hematoencefalickou bariérou a forma, v ktorej je gadolínium prítomné v mozgu, nie sú zatiaľ určené a výsledky výskumu problematiky ukladania gadolína v mozgu budú naďalej zverejňované. Je preto ťažké definitívne prehlásiť aké informácie by boli vhodné o možnom prestupe gadolína hematoencefalickou bariérou a ukladaní v tkanivách mozgu alebo v zmysle klinických informácií a odporúčaní na použitie tohto lieku. Držiteľ rozhodnutia o registrácii je preto požiadaný odstrániť tvrdenie z SPC.

Boli hodnotené dostupné údaje o probléme kožných plakov v spojení s gadolíniom (gadolinium-associated skin plaque (GAP)). V literatúre boli identifikované tri indexované prípady GAP, z ktorých dva (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) sú hlásené po podaní gadodiamidu. V treťom prípade (Gathings) nie je druh použitého gadolína známy. Odporúča sa do časti 4.8 pridať znenie týkajúce sa kožných plakov pri pacientoch, ktorí inak nemali príznaky alebo prejavy nefrogénnej systémovej fibrózy.

Preto s ohľadom na predložené údaje prezentované v revidovaných PSUR-och, PRAC považuje zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich gadodiamid za odôvodnené.

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

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre gadodiamid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich gadodiamid je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce gadodiamid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek**

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

- Časť 4.8

Nasledujúce nežiaduce reakcie majú byť pridané do odseku Poruchy kože a podkožného tkaniva s frekvenciou výskytu **neznáme: kožné plaky\***

Pod prehľad nežiaducich reakcií má byť pridaná nasledujúca poznámka pod čiarou:

**\* V spojení s gadolíniom boli hlásené prípady výskytu kožných plakov s histologicky preukázateľnými sklerotickými útvarmi po gadodiamide pri pacientoch, ktorí inak nemali príznaky alebo prejavy nefrogénnej systémovej fibrózy.**

- Časť 5.1

Vymazanie vety:

~~“Omniscan neprechádza intaktnou hematoencefalickou bariérou.”~~

**Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny** (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text prečiarknutý)

V písomnej informácii pre používateľa (časť 4) s frekvenciou výskytu **neznáme** je navrhnutý nasledujúci text:

**Zhrubnutie kože**

**Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh január/2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12/03/2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11/05/2016

SL

## **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 gadodiamid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V trenutnem Povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da zdravilo ne prehaja skozi nepoškodovano krvno-možgansko bariero. Specifičnih študij, ki bi potrdile to navedbo, ni, navedba pa ni v skladu z objavljenimi študijami, ki so pokazale povečano hiperintenzivnost signalov pri slikanju z magnetno resonanco in prisotnost gadolinija v obdukcijskih vzorcih tkiva. Omenjena navedba je torej zavajajoča in ni skladna s trenutnim znanstvenim vedenjem. Mehanizem prehajanja gadolinija skozi krvno-možgansko bariero in oblika, v kateri se gadolinij nahaja v možganih, še nista znana. Raziskave odlaganja gadolinija v možgane bodo še naprej objavljali. Posledično je težko zaključiti, katere informacije o potencialu gadolinija za prehajanje skozi krvno-možgansko bariero in kopičenje v možganskem tkivu so primerne, ter oblikovati ustrezne klinične smernice in priporočila za uporabo zdravila. Zato se zahteva, da imetnik dovoljenja za promet odstrani omenjeno navedbo iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Ocenjeni so bili razpoložljivi podatki problematike z gadolinijem povezanih kožnih leh (GAP - *gadolinium-associated skin plaque*). V literaturi so bili prepoznani prvi trije primeri z gadolinijem povezanih kožnih leh, pri čemer sta bila dva primera (Gathings et al 2014, Bhawan et al 2013) poročana po uporabi gadodiamida, pri tretjem primeru (Gathings) pa je bila uporabljena oblika gadolinija neznana. Dano je priporočilo, da se v poglavje 4.8 doda besedilo glede kožnih leh pri bolnikih, ki drugače nimajo simptomov ali znakov NSF.

Glede na predstavljene podatke v obravnavanem PSUR, odbor PRAC meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo gadodiamid, 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 gadodiamid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) gadodiamid ugodno 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 gadodiamid, 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~~)>

- Poglavlje 4.8

Sledeč neželen učinek je potrebno dodati pod organski sistem Bolezni kože in podkožja z neznano pogostnostjo: kožna leha\*

Pod tabelo neželenih učinkov je potrebno dopisati sledečo opombo:

\* Poročali so o primerih z gadolinijem povezanih kožnih leh s histološkimi dokazi skleroznih teles pri uporabi gadodiamida pri bolnikih, ki drugače nimajo simptomov ali znakov nefrogene sistemske fibroze.

- Poglavlje 5.1

Izbris povedi:

»Kontrastno sredstvo Omniscan ne prehaja skozi krvno-možgansko bariero.«

<Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)>

V navodilu za uporabo (poglavlje 4), z neznano pogostnostjo, predlagamo sledeče:

zadebelitev kože

**<Priloga III>**

**<Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom>**

**Priloga <III> <IV>**

**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2016