



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/194350/2016
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: Gadoteric acid (IV and intravascular formulations)

Procedure no.: PSUSA/00001506/201504



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 gadoteric acid (IV and intravascular formulations), the scientific conclusions are as follows:

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

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing gadoteric acid (IV and intravascular formulations) 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 gadoteric acid (IV and intravascular formulations), the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) gadoteric acid (IV and intravascular formulations), 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 gadoteric acid (IV and intravascular formulations) 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)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

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

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за гадотеринова киселина (лекарствени форми за i.v. и интраваскуларно приложение), 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 съответства на публикуваните проучвания, показващи повишен хиперинтензитет на сигнала на ЯМР изображения, както и наличие на гадолиний в тъканни проби *post mortem*. По тази причина, това твърдение е подвеждащо и не е в съответствие с настоящите научни познания. Механизмът на преминаване на гадолиний през кръвно-мозъчната бариера, както и под каква форма той 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 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 употреба на продукта. Поради това от ПРУ се изиска да премахне това твърдение от КХП.

По тази причина, с оглед на данните, представени в разгледания(ите) ПАДБ, PRAC счита, че се налагат промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи гадотеринова киселина (лекарствени форми за i.v. и интраваскуларно приложение).

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за гадотеринова киселина (лекарствени форми за i.v. и интраваскуларно приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) гадотеринова киселина (лекарствени форми за i.v. и интраваскуларно приложение), 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 гадотеринова киселина (лекарствени форми за i.v. и интраваскуларно приложение), 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)

Кратка характеристика на продукта

- точка 5.2

~~Той не се свързва с плазмения албумин и не преминава нормалната кръвно-мозъчна бариера.~~

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 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu gadoterovou (i.v. a intravaskulární lékové formy) byly přijaty tyto vědecké závěry:

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

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

Proto byl výbor PRAC s ohledem na údaje prezentované v revidovaných zprávách PSUR toho názoru, že změny v údajích o přípravku obsahujících kyselinu gadoterovou (i.v. a intravaskulární lékové formy) jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny gadoterové (i.v. a intravaskulární lékové formy) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které obsahují léčivou látku kyselinu gadoterovou (i.v. a intravaskulární lékové formy), 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 kyseliny gadoterové (i.v. a intravaskulární lékové formy), nebo jsou takoveto 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~~)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 5.2

Na plazmatické bílkoviny se neváže a ~~nepřestupuje neporušenou~~
hematoencefalickou bariérou.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

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

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for gadotersyre (intravenøse og intravaskulære formuleringer) er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Det nuværende produktresumé angiver, at produktet ikke krydser den intakte blod-hjerne barriere. Der er ingen specifikke undersøgelser, der understøtter dette udsagn, der ikke er konsistent med de publicerede undersøgelser, der har vist øget signal hyperintensitet på MRI og tilstedeværelsen af gadolinium i post-mortem vævsprøver. Dette udsagn er derfor vildledende og ikke konsistent med gængs videnskabelig viden. En mekanisme for gadolinium krydsende blod-hjerne barrieren, og den form hvori gadolinium er tilstede i hjernen, er endnu ikke fastlagt, og forskning i spørgsmålet om aflejring af gadolinium i hjernen offentliggøres fortsat. Det er derfor vanskeligt at fremkomme med et definitivt udsagn om, hvilke oplysninger om potentialet for gadolinium at krydse blod-hjerne barrieren og akkumulere i hjernevæv, der ville være passende eller meningsfuldt om klinisk vejledning og anbefalinger for brug af produktet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodes derfor om at fjerne udsagnet fra produktresuméet.

PRAC betragtede derfor, i lys af data fremgået af de gennemgåede PSUR(r), at ændringer til produktinformationen for lægemidler indeholdende gadotersyre (intravenøse og intravaskulære formuleringer) var ønskelige.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattes af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende gadotersyre (intravenøse og intravaskulære formuleringer) 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~~)

Produktresumeeet

- Afsnit 5.2

Det bindes ikke til plasmaalbumin og krydser ikke blod-hjerne-barrieren.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementeringen af aftalen

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

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Gadotersäure (i.v. und intravaskuläre Formulierungen) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist angegeben, dass das Arzneimittel die gesunde Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Es gibt keine spezifischen Studien zur Unterstützung dieser Aussage, die nicht mit den veröffentlichten Studien vereinbar ist, die eine erhöhte Signal-Hyperintensität im MRT und das Vorhandensein von Gadolinium in Post-mortem-Gewebeproben gezeigt haben. Diese Aussage ist daher irreführend und stimmt nicht mit dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand überein. Weder ein Mechanismus, mit dem Gadolinium die Blut-Hirn-Schranke passiert, noch die Form, in der Gadolinium im Gehirn vorliegt, ist bisher nachgewiesen, und es werden weitere Forschungsstudien zur Frage der Gadolinium-Ablagerung im Gehirn veröffentlicht. Daher ist es schwierig, eine definitive Aussage darüber zu treffen, welche Informationen über das Potenzial von Gadolinium, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und sich im Hirngewebe anzusammeln, angemessen wären, und welche klinischen Leitlinien und Empfehlungen für die Anwendung des Arzneimittels sinnvoll wären. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist daher aufgefordert, die Aussage aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entfernen.

Daher war der PRAC angesichts der in den PSUR-Bewertungen enthaltenen Daten der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Gadotersäure (i.v. und intravaskuläre Formulierungen) 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 Gadotersäure (i.v. und intravaskuläre Formulierungen), der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Gadotersäure (i.v. und intravaskuläre Formulierungen) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Gadotersäure (i.v. und intravaskuläre Formulierungen) 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)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 5.2

Die Substanz bindet nicht an Plasmaalbumin ~~und passiert die gesunde Blut-Hirn-Schranke nicht.~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

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

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της(ων)
άδειας(ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

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

Η τρέχουσα ΠΧΠ αναφέρει ότι το προϊόν δεν διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες που να υποστηρίζουν αυτόν τον ισχυρισμό, γεγονός που αντίκειται στις δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες έχουν καταδείξει αυξημένη υπερευαισθησία σήματος στην MRI και παρουσία γαδολινίου σε μεταθανάτια δείγματα ιστού. Ο εν λόγω ισχυρισμός είναι συνεπώς παραπλανητικός και δεν συνάδει με την τρέχουσα επιστημονική γνώση. Δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί κάποιος μηχανισμός αναφορικά με την εισχώρηση του γαδολινίου στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, καθώς και τη μορφή με την οποία εμφανίζεται το γαδολίνιο στον εγκέφαλο, ενώ εξακολουθούν να δημοσιεύονται έρευνες σχετικά με την εναπόθεση του γαδολινίου στον εγκέφαλο. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να προβεί κανείς σε οριστικές δηλώσεις που να περιέχουν πληροφορίες ως προς την ικανότητα του γαδολινίου να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να συσσωρεύεται στον εγκεφαλικό ιστό ή κλινικές οδηγίες και συστάσεις ως προς τη χρήση του προϊόντος. Συνεπώς, ο ΚΑΚ πρέπει να αφαιρέσει τη δήλωση από την ΠΧΠ.

Έτσι, λόγω των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην(ις) αναθεωρημένη(ες) PSUR, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογούνται οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γαδοτερικό οξύ (ενδοφλέβια και ενδαγγειακά σκευάσματα).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το γαδοτερικό οξύ (ενδοφλέβια και ενδαγγειακά σκευάσματα), η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ωντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) γαδοτερικό οξύ (ενδοφλέβια και ενδαγγειακά σκευάσματα) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γαδοτερικό οξύ (ενδοφλέβια και ενδαγγειακά σκευάσματα) 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 ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του(ων) εγκεκριμένου(ων) σε
εθνικό επίπεδο φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων)**

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)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 5.2

~~Δε συνδέεται με τη λευκωματίνη του πλάσματος και δε διαπερνά το φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό.~~

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

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

Anexo I

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

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el ácido gadotérico (formulaciones intravenosas e intravasculares), 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 apoyen esta afirmación, que no es consistente con los estudios publicados que señalan un incremento de hiperintensidad de la señal en la imagen de resonancia magnética (RM) y la presencia de gadolinio en muestras tisulares post-mortem. Por consiguiente, dicha afirmación induce a error y no es consistente con los conocimientos científicos actuales. El mecanismo por el cual el gadolinio atraviesa la barrera hematoencefálica y la forma en que el gadolinio está presente en el cerebro no están todavía establecidos y las investigaciones sobre el depósito del gadolinio en el cerebro siguen publicándose. Por tanto, resulta difícil realizar una afirmación definitiva sobre qué información resultaría más adecuada en relación con el potencial del gadolinio para atravesar la barrera hematoencefálica y se acumule en los tejidos cerebrales o sobre las guías clínicas y recomendaciones relevantes acerca del uso del medicamento. Por este motivo, se solicita al Titular de la Autorización de Comercialización que elimine la afirmación de la ficha técnica.

Por consiguiente, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que las modificaciones en la información del producto de los medicamentos que contengan ácido gadotérico (formulaciones intravenosas e intravasculares) 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 el ácido gadotérico (formulaciones intravenosas e intravasculares), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) ácido gadotérico (formulaciones intravenosas e intravasculares) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en 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 ácido gadotérico (formulaciones intravenosas e intravasculares) 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)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

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

Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 5.2

No se une a albúmina plasmática ~~y no atraviesa la barrera hematoencefálica.~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en enero 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12/03/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11/052016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet gadoteerhappe (i.v. ja intravaskulaarne ravimvorm) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

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

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaadatud perioodilis(t)es ohutusaruandes (ohutusaruannetes) esitatud andmete põhjal vajalikuks teha gadoteerhapet (i.v. ja intravaskulaarne ravimvorm) sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Gadoteerhappe (i.v. ja intravaskulaarne ravimvorm) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) gadoteerhappe (i.v. ja intravaskulaarne ravimvorm) sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele gadoteerhapet (i.v. ja intravaskulaarne ravimvorm) sisaldavatele ravimitele, soovib 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 alla tõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 5.2

See ei seonu plasma albumiiniga ega läbi normaalset aju vere barjääri.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

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

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt gadoteerihappoa (IV- ja suonensisäiset formulaatiot) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Nykyinen valmisteyhteenvedo toteaa, että tuote ei läpäise ehjää veri-aivoestettä. Mitkään erityiset tutkimukset eivät tue tätä toteamusta, joka ei ole yhdenmukainen julkaistujen tutkimusten kanssa, joissa on ilmennyt kohonnutta signaalin hyperintensiivisyyttä magneettikuvauksessa ja gadoliniumin läsnäoloa kuoleman jälkeen otetuissa kudoksetyönteissä. Tämä toteamus on näin ollen harhaanjohtava eikä se ole yhtäpitävä nykyisen tieteellisen tietämyksen kanssa. Mekanismi, jolla gadolinium läpäisee veri-aivoesteen ja muoto, jossa gadolinium on läsnä aivoissa, ei ole vielä selvillä, ja gadoliniumin aivoihin kertymistä koskevia tutkimuksia julkaistaan edelleen. On näin ollen vaikea antaa selvää lausuntoa siitä, millainen tieto gadoliniumin mahdollisesta veri-aivoesteen läpäisystä ja aivokudoksiin kertymisestä olisi asianmukainen, tai tuotteen käyttöä koskevasta järkevästä kliinisestä ohjeistuksesta ja suosituksista. Myyntiluvan haltijaa pyydetään näin ollen poistamaan kyseinen toteamus valmisteyhteenvedosta.

Näin ollen, ottaen huomioon tarkastelluissa PSUR-raporteissa esitetyt tiedot, lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että muutokset gadoteerihappoa (IV- ja suonensisäiset formulaatiot) sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Gadoteerihappoa (IV- ja suonensisäiset formulaatiot) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että vaikuttavaa ainetta / vaikuttavia aineita gadoteerihappo (IV- ja suonensisäiset valmisteet) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino ei muutu mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin gadoteerihappoa (IV- ja suonensisäiset valmisteet) 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)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 5.2

Se ei sitoudu plasman proteiineihin eikä läpäise vahingoittumatonta veri-aivoestettä.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

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

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'acide gadotérique (formulations administrées par voies IV et intravasculaire), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le RCP actuel indique que le produit ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique saine. Il n'existe aucune étude particulière permettant de confirmer cette affirmation, qui n'est pas cohérente avec les études ayant fait l'objet de publications et dans lesquelles ont été démontré une augmentation de l'hyperintensité du signal à l'IRM et la présence de gadolinium dans les échantillons de tissu post-mortem. Cette affirmation est par conséquent trompeuse et ne cadre pas avec les connaissances scientifiques actuelles. À ce jour, le mécanisme permettant au gadolinium de franchir la barrière hémato-encéphalique et la forme sous laquelle le gadolinium est présent dans le cerveau n'ont pas encore été établis, et les recherches étudiant la question du dépôt de gadolinium dans le cerveau continuent à être publiées. Il est par conséquent difficile de se prononcer de manière définitive sur les informations appropriées concernant la possibilité pour le gadolinium de franchir la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler dans les tissus cérébraux, ou sur les orientations cliniques utiles et les conseils d'utilisation du produit. Il est par conséquent demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de supprimer l'affirmation du RCP.

Par conséquent, à la lumière des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a considéré que des changements des informations sur le produit des médicaments contenant de l'acide gadotérique (formulations administrées par voies IV et intravasculaire) étaient 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 à l'acide gadotérique (formulations administrées par voies IV et intravasculaire), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicaments contenant la substance active acide gadotérique (formulations par voies IV et intravasculaire), est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'acide gadotérique (formulations par voies IV et intravasculaire) 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)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 5.2

Il n'est pas lié à l'albumine plasmatique ~~et ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique saine.~~

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 mars 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	11 mai 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za gadoteratnu kiselinu (i.v. i intravaskularne formulacije), znanstveni zaključci su sljedeći:

U važećem sažetku opisa svojstava lijeka navodi se kako lijek ne prolazi kroz neoštećenu krvno-moždanu barijeru. Nema posebnih ispitivanja koja bi potkrijepila ovu tvrdnju, koja nije sukladna objavljenim ispitivanjima u kojima je dokazan pojačani hiperintenzitet signala na magnetskoj rezonanciji i prisutnost gadolinija u uzrocima tkiva uzetim *post mortem*. Ova tvrdnja, stoga, navodi na krivo mišljenje i nije sukladna današnjim znanstvenim spoznajama. Mehanizam kojim gadolinij prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i oblik u kojem je gadolinij prisutan u mozgu još nisu ustanovljeni, a ispitivanja o odlaganju gadolinija u mozgu i dalje se objavljuju. 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 primjenu lijeka. Od nositelja odobrenja stoga se traži da ukloni tu tvrdnju iz sažetka opisa svojstava lijeka.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanom(im) PSUR-u(-ima), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže gadoteratnu kiselinu (i.v. i intravaskularne formulacije) 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 gadoteratnu kiselinu (i.v. i intravaskularne formulacije), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari gadoteratnu kiselinu (i.v. i intravaskularne formulacije) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

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

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~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 5.2

Ne vezuje se za bjelančevine u plazmi i ~~ne prolazi zdravu krvno-moždanu barijeru.~~

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

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

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a gadoterinsavra (iv. és intravasculáris formulálás) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A jelenlegi alkalmazási előírás azt állítja, hogy a készítmény nem jut át az egészséges vér-agy gáton. Nem végeztek specifikusan olyan vizsgálatot, amely alátámasztja ezt az állítást; az állítás nem áll összhangban a publikált vizsgálatokkal, amelyek megnövekedett jel hiperintenzitásról számolnak be az MRI felvételeken, valamint gadolínium jelenlétéről a boncoláskor vett szövetmintákban. Ez az állítás tehát félrevezető, és nem áll összhangban a jelenlegi tudományos ismeretekkel. Még nem határozták meg a gadolínium vér-agy gáton való átjutási mechanizmusát, valamint a gadolínium előfordulási formáját az agyban, és még nem publikáltak a gadolínium agyban való lerakódásának problémáját vizsgáló kutatásokat. Ennek következtében nehéz végleges állásfoglalást tenni, hogy a gadolínium vér-agy gáton való átjutásával és agyszövetben való felhalmozódásával kapcsolatban mely információk helytállóak, illetve hogy az ilyen termékek használatára milyen klinikai iránymutatást és javallatot lehet tenni. A forgalomba hozatali engedély jogosultja fel lett kérve az állítás alkalmazási előírásból való törlésére.

A PSUR-(ok)ban bemutatott adatok értelmében a PRAC úgy ítélte meg, hogy a gadoterinsav-tartalmú (iv. és intravasculáris formulálás) gyógyszerek termékleírását érintő változtatások indokoltak voltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

A gadoterinsavra (iv. és intravasculáris formulálás) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a gadoterinsav (iv. és intravasculáris formulálás) hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja nem változik, 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, gadoterinsavat (iv. és intravasculáris formulálás) 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)

Alkalmazási előírás

- 5.2 pont

Nem kötődik a plazma albuminhoz, ~~és nem jut át az egészséges vér-agy gáton.~~

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

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

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per acido gadoterico (formulazioni EV e intravascolare), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

L'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) afferma che il prodotto non supera la barriera ematoencefalica integra. Non vi sono studi specifici a supporto di tale affermazione, che non è coerente con gli studi pubblicati che hanno dimostrato un'aumentata iperintensità del segnale alla RM e la presenza di gadolinio in campioni di tessuto esaminati post-mortem. Tale affermazione è pertanto fuorviante e non coerente con le attuali conoscenze scientifiche. Il meccanismo attraverso il quale il gadolinio supera la barriera ematoencefalica e la forma in cui il gadolinio è presente nel cervello non sono ancora stati stabiliti, inoltre continuano a essere pubblicate ricerche sulla questione della deposizione del gadolinio nel cervello. È pertanto difficile giudicare in modo definitivo quali informazioni relative alle possibilità che il gadolinio superi la barriera ematoencefalica e si accumuli nel tessuto cerebrale sarebbero appropriate o quali linee guida cliniche raccomandazioni per l'uso del prodotto sarebbero significative. Al titolare dell'AIC è pertanto chiesto di rimuovere l'affermazione in oggetto dall'RCP.

Quindi, alla luce dei dati presentati negli PSUR analizzati, il PRAC ha ritenuto che sia necessario apportare modifiche alle informazioni sul medicinale o i medicinali contenenti acido gadoterico (formulazioni EV e intravascolare).

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su acido gadoterico (formulazioni EV e intravascolare) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente (dei medicinali contenenti) il principio attivo (i principi attivi) acido gadoterico (formulazioni EV e intravascolare) sia inalterato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'autorizzazione (le autorizzazioni) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti acido gadoterico (formulazioni EV e intravascolare), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale autorizzato (dei medicinali autorizzati) a livello nazionale

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 5.2

Non si lega all'albumina plasmatica ~~e non supera la barriera ematoencefalica integra.~~

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

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto gadotero rūgšties (intraveninės ir intravaskulinės formų) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Dabartinė *PCS* nurodo, kad preparatas neprasiskverbia pro nepažeistą hematoencefalinį barjerą. Nėra atlikta specialių tyrimų, kurie šį teiginį patvirtintų, o tai neatitinka paskelbtų tyrimų duomenų, kurie parodė padidėjusį MRT signalo hiperintensyvumą ir gadolinio susikaupimą tiriant pomirtinius audinių mėginius. Todėl šis teiginys yra klaidinantis ir neatitinka turimų mokslinių žinių. Gadolinio prasiskverbimo pro hematoencefalinį barjerą mechanizmas ir gadolinio buvimo smegenyse forma dar nenustatyti, o gadolinio kaupimąsi smegenų audiniuose nagrinėjančių tyrimų duomenys toliau skelbiami. Todėl šiuo metu sudėtinga suformuluoti galutinį teiginį apie tai, kokia informacija apie gadolinio galimybę prasiskverbti pro hematoencefalinį barjerą ir kauptis smegenų audiniuose būtų tinkama, ar apie reikšmingas klinikines preparato naudojimo rekomendacijas. Todėl registruotojo prašoma minėtą teiginį iš *PCS* pašalinti.

Taigi, atsižvelgdamas į peržiūrėtuose *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* mano, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadotero rūgšties (intraveninės ir intravaskulinės formų), informacinius dokumentus.

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 gadotero rūgšties (intraveninės ir intravaskulinės formų), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gadotero rūgšties (intraveninės ir intravaskulinės formų), naudos ir rizikos santykis yra nepasikeitęs 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 gadotero rūgšties (intraveninės ir intravaskulinės formų), 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~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 5.2 skyrius

Jis nesijungia su plazmos albuminu ir ~~nepraeina per normalų hematoencefalinį barjerą.~~

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. kovo 12 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gegužės 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 gadoterskābes (i.v. un intravaskulārās zāļu formas) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pašreizējā zāļu aprakstā ir norādīts, ka zāles nešķērso neskartu hematoencefālisko barjeru. Nav konkrētu pētījumu, kas pierādītu šo apgalvojumu, un tas neatbilst publicētajiem pētījumu rezultātiem, kas norāda uz palielinātu impulsu hipersensitivitāti *MRI* un gadolīnija esamību pēcnāves audu paraugos. Tādējādi šis apgalvojums ir maldinošs un neatbilst pašreizējām zinātniskajām atziņām. Gadolīnija hematoencefāliskās barjeras šķērsošanas mehānisms un veids, kādā gadolīnijs atrodas smadzenēs, vēl nav noteikts, un publikācijas par gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs joprojām turpinās. Tādējādi ir grūti noformulēt galīgo paziņojumu par atbilstošāko informācija attiecībā uz gadolīnija spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru un uzkrāties smadzeņu audos vai kādas būtu klīniskās vadlīnijas un ieteikumi par zāļu lietošanu. Tāpēc reģistrācijas apliecības īpašniekam tiek lūgts svītrot šo apgalvojums no zāļu apraksta.

Tādējādi, ņemot vērā datus, kas sniegti pārskatītajā novērtējuma ziņojumā(-os), *PRAC* uzskata, ka izmaiņas zāļu informācijā tām zālēm, kas satur gadoterskābi (i.v. un intravaskulārās zāļu formas), ir attaisnojamas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas 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 gadoterskābi (i.v. un intravaskulārās zāļu formas), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu gadoterskābi (i.v. un intravaskulārās zāļu formas), paliek nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur gadoterskābi (i.v. un intravaskulārās zāļu formas), 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, dzēsts teksts izsvītrots)

Zāļu apraksts

- 5.2. apakšpunkts

Zāles nepiesaistās plazmas albumīnam un ~~nešķērso parasto hematoencefālisko barjeru.~~

III pielikums

Šis nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	12.03.2016.
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	11.05.2016.

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal gadoteric acid (formulazzjonijiet IV u intravaskulari), 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 *blood brain barrier*). M'hemm l-ebda studju speċifiku li jappoġġja din id-dikjarazzjoni, li mhijiex konsistenti mal-istudji ppubblikati li wrew żieda fl-iperintensità tas-sinjal fuq MRI u l-preżenza ta' gadolinium f'kampjuni ta' tessut *post mortem*. Għalhekk din id-dikjarazzjoni hija qarreqija u mhijiex konsistenti mal-għarfien xjentifiku attwali. Għadhom mhumiex stabbiliti l-mekkanizmi 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.

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 gadoteric acid (formulazzjonijiet IV u intravaskulari) kienu ġġustifikati.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

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

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

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) 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 imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 5.2

~~Ma jeħilx mal-albumina tal-plażma u ma jaqşamx il-barriera normali ta' bejn id-demm u l-moħħ.~~

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

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

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor gadoteerzuur (IV en intravasculaire formuleringen), 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 studies die deze verklaring staven, hetgeen niet overeenstemt met de gepubliceerde studies waaruit bleek dat er op MRI verhoogde hyperintensiteit van het signaal is en dat gadolinium aanwezig is in *post-mortem* weefselmonsters. Deze verklaring is bijgevolg misleidend en stemt niet overeen met de huidige wetenschappelijke kennis. Een mechanisme voor gadolinium dat de bloed-hersenbarrière passeert en de vorm waarin gadolinium aanwezig is in de hersenen zijn nog niet vastgesteld, en onderzoek naar de kwestie van afzetting van gadolinium in de hersenen wordt verder gepubliceerd. Bijgevolg is het moeilijk een definitieve verklaring te geven over welke informatie met betrekking tot de kans dat gadolinium de bloed-hersenbarrière passeert en zich opstapelt in hersenweefsel aangewezen zou zijn, of over de betekenis van de klinische leidraad en de aanbevelingen voor gebruik van het product. Daarom wordt de vergunninghouder verzocht de verklaring uit de SPC te verwijderen.

Met het oog op de gegevens die in de gecontroleerde PSUR('s) staan, achtte het PRAC daarom dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die gadoteerzuur bevatten (IV en intravasculaire formuleringen) gerechtvaardigd waren.

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 gadoteerzuur (IV en intravasculaire formuleringen) 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) gadoteerzuur (IV en intravasculaire formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd 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 gadoteerzuur (IV en intravasculaire formuleringen) 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~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 5.2

Het bindt niet aan plasma-albumine en ~~passeert de normale bloed-hersenbarrière niet.~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

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

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for gadotersyre (IV og intravaskulære formuleringer), er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I den nåværende preparatomtalen heter det at produktet ikke krysser den intakte blod-hjernebarrieren. Det er ingen spesifikke studier som støtter denne uttalelsen, som ikke er i samsvar med de publiserte studiene som har vist økt signalintensitet i MR-undersøkelser og funn av gadolinium i post-mortem vevsprøver. Denne uttalelsen er derfor misvisende og ikke i samsvar med gjeldende vitenskapelig kunnskap. Mekanismen for hvordan gadolinium krysser blod-hjerne-barrieren, og i hvilken form gadolinium eventuelt er tilstede i hjernen er foreløpig ikke kjent, og ny forskning på spørsmålet om deponering av gadolinium i hjernen blir fortsatt publisert. Det er derfor vanskelig og lite hensiktsmessig å gi et definitivt utsagn om dette på grunnlag av informasjon om potensialet for gadolinium til å krysse blod-hjerne-barrieren og samle seg i hjernevev, likedan betydningen av klinisk veiledning og anbefalinger for bruk av produktet. Innehaveren anmodes derfor om å fjerne uttalelse fra preparatomtalen.

I betraktning av de data som presenteres i oppdatert PSUR, mente PRAC derfor at endringer i produktinformasjonen av legemidler som inneholder gadotersyre (IV og intravaskulære formuleringer) er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gadotersyre (IV og intravaskulære formuleringer), mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene gadotersyre (IV og intravaskulære formuleringer), er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder gadoterinsyre (IV og intravaskulære formuleringer) 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 understreket og i fet skrift, slettet tekst ~~strøket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 5.2

Bindes ikke til plasmaproteiner. ~~fordeles ekstracellulært og passerer ikke blod/hjerne-barrieren.~~

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 nasjonale myndigheter:	12. mars 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający Komitetu PRAC dotyczący raportów PSUR dla kwasu gadoterowego (w postaciach do podawania dożylnego i donaczyniowego), wnioski naukowe są następujące:

Aktualna ChPL podaje, że produkt nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg. Nie ma specyficznych badań potwierdzających to stwierdzenie, niezgodne z opublikowanymi badaniami, w których wykazano wzmocnienie sygnału w badaniu MRI 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 są 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 przez i jego kumulacji w tkance mózgu byłaby właściwa, czy też podać kliniczne wytyczne i zalecenia dotyczące stosowania omawianego produktu. Podmiot odpowiedzialny jest zatem zobowiązany do usunięcia tego stwierdzenia z ChPL.

Dlatego, w świetle danych zaprezentowanych w przedstawionym raporcie PSUR, Komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających kwas gadoterowy (w postaciach do podawania dożylnego i donaczyniowego) za uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwasu gadoterowego (w postaciach do podawania dożylnego i donaczyniowego) CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną kwas gadoterowy (postacie do podawania dożylnego i donaczyniowego) nie zmienił się, 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 kwas gadoterowy (postacie do podawania dożylnego i donaczyniowego) 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~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 5.2

Nie wiąże się z albuminami osocza surowicy i ~~nie przenika nienaruszonej bariery krew-mózg.~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w styczniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12 marca 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11 maja 2016 r.

Anexo I

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

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o ácido gadotérico (formulações IV e intravascular), as conclusões científicas são as seguintes:

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) atual declara que o medicamento não ultrapassa a barreira hemato-encefálica intacta. Não existem estudos específicos que corroborem esta declaração, que não é consistente com os estudos publicados que mostraram hiperintensidade de sinal aumentada na imagiologia por ressonância magnética (IRM) e a presença de gadolínio em amostras de tecidos post mortem. Esta declaração é, portanto, enganosa e não é consistente com o conhecimento científico atual. O mecanismo para o gadolínio ultrapassar a barreira hemato-encefálica e a forma na qual o gadolínio está presente no cérebro ainda não estão estabelecidos, continuando a ser publicados estudos de investigação sobre a questão da deposição de gadolínio no cérebro. É difícil, portanto, fazer uma declaração definitiva sobre qual seria a informação apropriada sobre o potencial de o gadolínio ultrapassar a barreira hemato-encefálica e acumular-se no tecido cerebral, ou sobre orientações clínicas e recomendações significativas relativas à utilização do produto. Solicita-se, portanto, ao titular da AIM que retire a declaração do RCM.

Por conseguinte, tendo em vista os dados apresentados no(s) RPS revisto(s), o PRAC considerou que as alterações à informação sobre os medicamentos contendo ácido gadotérico (formulações IV e intravascular) se justificavam.

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 ácido gadotérico (formulações IV e intravascular), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) ácido gadotérico (formulações IV e intravascular) mantém-se inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo ácido gadotérico (formulações IV e intravascular) 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~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 5.2

Não se liga à albumina plasmática e ~~não ultrapassa a barreira hemato-encefálica~~ sã.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em janeiro de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	12 de março de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de maio de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acidul gadoteric (formulări i.v. și intravasculare), concluziile științifice sunt următoarele:

Actualul RCP stipulează că medicamentul nu traversează bariera hematoencefalică intactă. Nu există studii specifice care să susțină această afirmație, care nu corespunde studiilor publicate ce au demonstrat hiperintensitatea crescută a semnalului la RMN și prezența gadoliniului în probele de țesut post-mortem. În consecință, această afirmație induce în eroare și nu este în concordanță cu cunoștințele științifice actuale. Nu au fost încă determinate un mecanism prin care gadoliniul traversează bariera hematoencefalică și forma în care gadoliniul este prezent în creier, iar cercetările referitoare la aspectul depunerii gadoliniului în creier continuă să fie publicate. Prin urmare, este dificil de emis o declarație definitivă cu privire la informațiile care ar fi adecvate cu privire la potențialul gadoliniului de a traversa bariera hematoencefalică și de a se acumula în țesutul cerebral sau cu privire la orientările clinice și recomandările pentru utilizarea produsului. Prin urmare, se solicită eliminarea de către DAPP a declarației din RCP.

În consecință, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuit(e), PRAC consideră că modificările pentru informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin acid gadoteric (formulări i.v. și intravasculare) sunt 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 acidul gadoteric (formulări i.v. și intravasculare), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active acid gadoteric (formulări i.v. și intravasculare) este neschimbat, 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 acid gadoteric (formulări i.v și intravasculare) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

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

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

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 5.2

Nu se leagă de albumina plasmatică și nu traversează bariera hematoencefalică normală.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	ianuarie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2016

Príloha I

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

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre kyselinu gadoterovú (i.v. a intravaskulárne formy) sú vedecké závery nasledovné:

V aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku sa uvádza, že liek neprechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou. Neexistujú žiadne špecifické štúdie na podporu tohto tvrdenia, ktoré nie je v súlade s publikovanými štúdiami, ktoré preukázali zvýšenú hyperintenzitu signálu pri vyšetrení magnetickou rezonanciou a prítomnosť gadolína vo vzorkách tkanív získaných post mortem. Toto tvrdenie je preto zavádzajúce a nie je v súlade s aktuálnymi vedeckými poznatkami. Mechanizmus, akým gadolínium prechádza cez hematoencefalickú bariéru, a forma, v akej sa gadolínium nachádza v mozgu, ešte nie sú stanovené a výskum zameraný na problematiku ukladania gadolína v mozgu aj naďalej pokračuje. Preto je ťažké vydať záverečné vyhlásenie o tom, aké informácie o potenciálnom prechode gadolína cez hematoencefalickú bariéru a jeho hromadení v mozgovom tkanive by bolo vhodné uvádzať, alebo o zmysluplnom klinickom usmernení a odporúčaníach na používanie tohto lieku. Od držiteľa rozhodnutia o registrácii sa preto žiada, aby toto tvrdenie odstránil zo súhrnu charakteristických vlastností lieku. Vzhľadom na predložené údaje v revidovanej (revidovaných) PSUR (och) sa preto PRAC domnieva, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich kyselinu gadoterovú (i.v. a intravaskulárne formy) boli odôvodnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kyselinu gadoterovú (i.v. a intravaskulárne formy) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo kyselinu gadoterovú (i.v. a intravaskulárne formy) je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

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

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 5.2

~~Neviaže sa na plazmatický albumín a neprechádza normálnou hematoencefalickou bariérou.~~

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

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

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(-a) 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 gadoterno kislino (i.v. in intravaskularna formulacija), so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Trenutni povzetek glavnih značilnosti zdravila navaja, da zdravilo ne prehaja skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado. Specifičnih študij, ki bi to navedbo podpirale, ni, in navedba ni v skladu z objavljenimi študijami, ki so pokazale povečano hiperintenzivnost signala pri MR slikanju in prisotnost gadolinija v vzorcih tkiva, odvzetih po smrti. Navedba je zato zavajajoča in ni v skladu s trenutnimi znanstvenimi dognanji. Mehanizem za prehajanje gadolinija skozi krvno-možgansko pregrado in oblika, v kateri je gadolinij prisoten v možganih, še nista bili ugotovljeni, objavljane raziskave glede nalaganja gadolinija v možganih pa se nadaljuje. Zato je težko podati dokončne zaključke glede tega, katere informacije bi bile primerne v zvezi z možnostjo prehajanja gadolinija skozi krvno-možgansko pregrado in njegovem kopičenju v možganskem tkivu, pa tudi oblikovati ustrezne klinične smernice in priporočila o uporabi zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zato odstraniti navedbo iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Ob upoštevanju podatkov v pregledanem(-ih) PSUR odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo gadoterno kislino (i.v. in intravaskularne formulacije), spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za gadoterno kislino (i.v. in intravaskularne formulacije) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem za zdravila(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) gadoterna kislina (i.v. in intravaskularne formulacije), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo gadotersko kislino (i.v. in intravaskularne formulacije), ali če bodo takšna 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)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 5.2

Ne veže se na albumin v plazmi ~~in ne prehaja skozi normalno krvno možgansko pregrado.~~

Priloga III

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

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
(godkännandena) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

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

I den nuvarande produktresumén anges att produkten inte passerar en intakt blodhjärnbarriär. Det finns inga specifika studier som stödjer detta uttalande, och uttalandet är inte förenligt med de publicerade studier som har visat ökad signalhyperintensitet vid MRI och förekomst av gadolinium i vävnadsprover vid obduktion. Detta uttalande är därför missledande och stämmer inte med nuvarande vetenskaplig kunskap. Någon mekanism för hur gadolinium passerar blodhjärnbarriären, och den form i vilken gadolinium förekommer i hjärnan har ännu inte fastställts, och forskning om problemet med gadoliniumansamling i hjärnan fortsätter att publiceras. Därför är det svårt att göra något slutgiltigt uttalande om vilken information om gadoliniums potential för att passera blodhjärnbarriären och ansamlas i hjärnvävnad som skulle vara lämplig, eller om meningsfull klinisk vägledning och rekommendationer för användning av produkten. Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas därför att ta bort uttalandet från produktresumén.

Med tanke på de data som presenteras i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller gadotersyra (IV och intravaskulära formuleringar) är befogade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för gadotersyra (IV och intravaskulära formuleringar), anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen gadotersyra (IV och intravaskulära formuleringar), är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller gadotersyra (IV och intravaskulära formuleringar) 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)

Produktresumé

- Avsnitt 5.2

Komplexet binder inte till plasmaproteiner och ~~passerar ej en intakt blodhjärnbarriär.~~

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

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