



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016  
EMA/186716/2016  
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: gadoteridol

Procedure no.: PSUSA/00001507/201504



**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 gadoteridol 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 gadoteridol 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 gadoteridol the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) gadoteridol 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 gadoteridol are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

## **Annex II**

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

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

- Section 5.1

*~~Gadoteridol does not cross the intact blood brain barrier and, therefore, does not accumulate in normal brain or in lesions that have a normal blood brain barrier, e.g. cysts, mature post operative scars, etc.~~*

**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

## **Приложение I**

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



## **Научни заключения**

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

Настоящата КХП съдържа твърдението, че продуктът не преминава през интактната 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 и наличие на гадолиний в тъканни проби *post mortem*. Следователно това твърдение е подвеждащо и не е в съответствие с настоящите научни познания. Механизмът на преминаване на гадолиний през кръвно-мозъчната бариера и формата, под която гадолиний се намира в мозъка, все още не са установени и продължават да бъдат публикувани изследвания за отлагането на гадолиний в мозъка. Поради това е трудно да се определи окончателно каква е подходящата информация относно потенциала на гадолиний за преминаване през кръвно-мозъчната бариера и кумулиране в мозъчната тъкан, или да се дадат значими клинични насоки и препоръки за използване на продукта. Следователно от ПРУ се изисква твърдението да се премахне от КХП.

По тази причина, с оглед на данните, представени в разгледания(ите) ПДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи гадотеридол, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за гадотеридол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) гадотеридол, е непроменено 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 гадотеридол, 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, изтрият текст е задраскан )**

- Точка 5.1

*~~Гадотеридол не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера и следователно не се натрупва в нормален мозък или в лезии, които имат нормална кръвно-мозъчна бариера, например кисти, напълно зараснали следоперативни белези и др.~~*

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

### График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	на заседанието на CMDh през януари
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 gadoteridol 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 gadoteridol jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se gadoteridolu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které obsahují léčivou látku gadoteridol 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 gadoteridolu 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 5.1

*Gadoteridol neproniká intaktní mozkově-cévní bariérou a nehromadí se proto ve zdravé mozkové tkáni nebo v lézích, kde je nepoškozená mozkově-cévní bariéra, např. v cystách, zralých pooperačních jizvách apod.*

**PŘÍLOHA III**  
**HARMONOGRAM PRO IMPLEMENTACI ZÁVĚRŮ**

### Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12/03/2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11/05/2016

## **Bilag I**

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

## **Videnskabelige konklusioner**

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

I det nuværende produktresumé er det angivet, at lægemidlet ikke krydser den intakte blod-hjernebarriere. Der er ingen specifikke studier, der understøtter dette udsagn, som er i uoverensstemmelse med de publicerede studier, som har vist øget signalhyperintensitet på MRI og forekomst af gadolinium i post mortem-vævsprøver. Dette udsagn er derfor misvisende og i uoverensstemmelse med nuværende videnskabelig viden. Mekanismen, hvorved gadolinium krydser blod-hjernebarrieren, og den form, hvori gadolinium optræder i hjernen, er endnu ikke klarlagt, og der publiceres fortsat forskning vedrørende gadoliniumaflejring i hjernen. Det er derfor svært at lave et definitivt udsagn om hvilke oplysninger vedrørende gadoliniums potentiale til at krydse blod-hjernebarrieren og akkumuleres i hjernevævet, der ville være hensigtsmæssige, eller om meningsfulde kliniske vejledninger og anbefalinger vedrørende brug af produktet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodes derfor om at slette udsagnet fra produktresuméet.

På baggrund af de data, der blev fremlagt i den/de gennemgåede PSUR(er), vurderede PRAC, at det var påkrævet at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende gadoteridol.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

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

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende gadoteridol 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**, slettet tekst ~~streges ud~~)>

- Punkt 5.1

~~Gadoteridol krydser ikke blod-hjernebarrieren og akkumuleres derfor ikke i den normale hjerne eller i læsioner, som har normal blod-hjernebarriere, som f.eks. cyster og hele cicatricer.~~

### **Bilag III**

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



### Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde Januar
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12/03/2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11/05/2016

## **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 Gadoteriol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels besagt, dass das Produkt die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Es gibt keine spezifischen Studien zur Unterstützung dieser Aussage, die nicht mit den veröffentlichten Studien vereinbar ist, die in der MRT eine verstärkte Signalhyperintensität und das Vorhandensein von Gadolinium in Post-mortem-Gewebeproben nachgewiesen haben. Diese Aussage ist daher irreführend und nicht im Einklang mit aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Bisher ist nicht bekannt, mit welchem Mechanismus Gadolinium die Blut-Hirn-Schranke überwindet und in welcher Form Gadolinium im Gehirn vorhanden ist, und es werden noch weitere Forschungsergebnisse zur Frage der Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn veröffentlicht werden. Es ist daher schwierig, eine definitive Aussage darüber zu treffen, welche Informationen zum Potenzial von Gadolinium die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und sich im Hirngewebe anzureichern angemessen wären oder welche klinischen Leitlinien und Empfehlungen für die Anwendung des Produkts sinnvoll wären. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird daher aufgefordert, diese Aussage aus der Fachinformation zu entfernen.

Daher erachtete der PRAC angesichts der in den bewerteten PSURs vorgelegten Daten, dass Änderungen der Produktinformationen von Produkten, die Gadoteriol 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 Gadoteriol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Gadoteriol enthält, 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 Gadoteriol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

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

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

- Abschnitt 5.1

*~~Gadoteridol passiert die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht und kumuliert daher nicht im gesunden Hirngewebe oder bei Läsionen mit normaler Blut-Hirn-Schranke, z. B. Zysten, abgeheilten Operationsnarben, etc.~~*

### **Anhang III**

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

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

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

## **Παράρτημα Ι**

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



## **Επιστημονικά πορίσματα**

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

Η τρέχουσα ΠΧΠ αναφέρει ότι το προϊόν δεν διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες που υποστηρίζουν αυτή τη δήλωση, η οποία δεν είναι συνεπής με δημοσιευμένες μελέτες που έχουν καταδείξει αυξημένη ένταση σήματος σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και παρουσία γαδολίνιου σε post-mortem ιστικά δείγματα. Συνεπώς, η δήλωση αυτή είναι παραπλανητική και ασυνεπής με τη σημερινή επιστημονική γνώση. Δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί κάποιος μηχανισμός για τη διαπέραση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η μορφή στην οποία το γαδολίνιο βρίσκεται στον εγκέφαλο, και η δημοσίευση ερευνών για το θέμα της εναπόθεσης γαδολίνιου στον εγκέφαλο συνεχίζεται. Είναι, συνεπώς, δύσκολο να γίνει μια οριστική δήλωση αναφορικά με το ποιες πληροφορίες σχετικά το δυναμικό διαπέρασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από το γαδολίνιο και συσσωρεύσής του στον εγκεφαλικό ιστό θα ήταν κατάλληλες ή αναφορικά με το ποιες κλινικές οδηγίες και συστάσεις για τη χρήση του προϊόντος θα είχαν νόημα. Ως εκ τούτου, ζητείται από τον ΚΑΚ να αφαιρέσει τη δήλωση αυτή από την ΠΧΠ. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην(στις) εξετασθείσα(-ες) PSUR, η PRAC θεώρησε τις αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδοτεριδόλη δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη γαδοτεριδόλη, 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 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 γαδοτεριδόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

## **Παράρτημα II**

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

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

- Παράγραφος 5.1

~~Η γαδοτριδόλη δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, επομένως, δεν συσσωρεύεται στο φυσιολογικό εγκέφαλο ή σε αλλοιώσεις που διαθέτουν φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό, π.χ. κύστες, ώριμες μετεγχειρητικές ουλές, κλπ.~~

### **Παράρτημα III**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

### Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρχές:	12/03/2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11/05/2016

**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 gadoteridol, las conclusiones científicas son las siguientes:

La Ficha técnica actual del medicamento afirma que el producto no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta. No existen estudios específicos que avalen esta afirmación, que no es consistente con los estudios publicados que han mostrado un aumento de la hiperintensidad de la señal en la imagen de resonancia magnética (RM) y la presencia de gadolinio en las muestras tisulares post-mortem. Por ello, esta afirmación es confusa 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 los tejidos cerebrales continúa estando pendiente de publicación. Por lo tanto, es difícil hacer una afirmación definitiva sobre qué información es la más apropiada sobre el potencial del gadolinio para atravesar la barrera hematoencefálica y acumularse en el cerebro o sobre las guías clínicas y recomendaciones relevantes del uso del medicamento. Por tanto, se solicita al Titular de la Autorización de Comercialización la eliminación de la afirmación de la Ficha Técnica del medicamento.

Por consiguiente, en vista de los datos presentados en los IPs revisados, el PRAC consideró que las modificaciones de la información de los medicamentos que contienen gadoteridol 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 gadoteridol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) gadoteridol 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 gadoteridol 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 en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~).

- Sección 5.1

~~*El gadoteridol no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, en consecuencia, no se acumula en el cerebro ni tampoco en las lesiones que respetan la barrera hematoencefálica, como por ejemplo los quistes, cicatrices postoperatorias maduras, etc.*~~

### **Anexo III**

#### **Condiciones de las autorizaciones de comercialización**

### Calendario para la implementación del acuerdo

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

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

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

### **Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

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-uuringus ja gadoliiniumi esinemist koeproovides lahkamisel. Seega on see väide eksitav ega ole kooskõlas praeguste teaduslike andmetega. Gadoliiniumi hematoentsefaalse barjääri läbimise mehhanism ja gadoliiniumi ajus esinemise vorm ei ole veel kindlaks tehtud, gadoliiniumi ajus deponeerumise 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 gadoteridooli sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

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

Gadoteridooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) gadoteridool sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) 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 gadoteridooli 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 kriipsutatud ja paksus kirjas, kustutatud tekst ~~läbi kriipsutatud~~)

- Lõik 5.1

~~Gadoteridool ei läbi intaktset aju vere barjääri ega kogune seetõttu normaalsesse ajukoosse ega kahjustustesse, millel puhul aju vere barjäär on intaktne, nt tsüstid, operatsioonijärgsed paranenud armid jne.~~

**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 (müügiloo 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 gadoteridolia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Valmisteyhteenvedossa todetaan, että tuote ei läpäise intaktia veri-aivoestettä. Ei ole spesifisiä tutkimuksia, jotka tukisivat tätä lausumaa, joka eroaa julkaistuista tutkimuksista, joissa on osoitettu lisääntynyt signaalin vahvistuminen magneettikuvaustutkimuksissa sekä gadoliniumin esiintyminen kuolemanjälkeisissä kudoksenäytteissä. Tämä lausuma on siksi harhaanjohtava eikä se ole yhdenmukainen nykyisen tieteellisen tiedon kanssa. Mekanismia, jolla gadolinium läpäisee veri-aivoesteen ja muotoa, jossa gadolinium esiintyy aivoissa, ei vielä ole osoitettu, ja tutkimustietoa gadoliniumin kertymisestä aivoihin julkaistaan jatkuvasti. Tämän vuoksi on vaikeaa esittää varmaa kantaa siitä, mikä tieto gadoliniumin mahdollisesta veri-aivoesteen läpäisemisestä ja aivokudokseen kertymisestä olisi tarkoituksenmukaista, tai antaa tuotteen käyttöön liittyviä kliinisiä ohjeita tai suosituksia. Myyntiluvan haltijaa pyydetään siksi poistamaan lausunto valmisteyhteenvedosta.

Näin ollen, ottaen huomioon tarkastetuissa turvallisuusraporteissa esitetty tieto, PRAC:n mielestä muutokset gadoteridolia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin ovat aiheellisia.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet**

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

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

## **Liite II**

### **Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

## Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

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

- Kohta 5.1

~~Gadoteridoli ei läpäise vahingoittumatonta veri-aivoestettä eikä sen vuoksi kumuloidu aivoihin tai leesioihin, joissa on normaali veri-aivoeste, esim. kystoihin, parantuneisiin postoperatiivisiin arpiin jne.~~

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

### Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuussa 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12/03/2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11/05/2016

## **Annexe I**

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



## **Conclusions scientifiques**

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

Le RCP actuel mentionne que le produit ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique intacte. Aucune étude spécifique ne vient étayer cette affirmation qui ne concorde pas avec les études publiées qui ont mis en évidence une augmentation de l'hyperintensité du signal 'IRM ainsi que la présence de gadolinium dans les échantillons de tissus post-mortem. Cette affirmation peut donc induire en erreur et ne correspond pas aux connaissances scientifiques actuelles. Le mécanisme par lequel le gadolinium traverse la barrière hémato-encéphalique et la forme sous laquelle le gadolinium est présent dans le cerveau ne sont pas encore établis. Les recherches sur le problème que constitue le dépôt de gadolinium dans le cerveau continuent à être publiées. Il est donc difficile de se prononcer définitivement sur le type d'information adéquat qu'il convient de retenir sur l'éventuel passage de la barrière hémato-encéphalique et sur l'accumulation du gadolinium dans les tissus du cerveau ou sur des informations ou des recommandations cliniques significatives quant à l'utilisation du produit. Il est dès lors demandé au titulaire de l'AMM de retirer cette affirmation du RCP.

Dès lors, au vu des données présentées dans le(s) PSUR révisé(s), le PRAC a estimé que les modifications des informations sur le produit des médicaments contenant du gadotériol étaient justifiées.

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 gadotéridol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la (les) substance(s) active(s) gadotéridol 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 du gadotéridol 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 5.1

~~Le gadotériдол ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique intacte et, par conséquent, ne s'accumule pas dans le cerveau normal.~~

**Annexe III**

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

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

Adoption de l'accord du CMDh:	Réunion du CMDh de janvier
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):	11/05/2016

## **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 gadoteridol, znanstveni zaključci su sljedeći:

U važećem sažetku opisa svojstava lijeka navodi se kako lijek ne prelazi preko intaktne krvno-moždane barijere. Nema posebnih ispitivanja koja bi potkrijeila ovu tvrdnju, 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*. Stoga, ova tvrdnja dovodi u zabludu i nije u skladu s trenutnim znanstvenim spoznajama. Mehanizam prelaska gadolinija preko krvno-moždane barijere i oblik u kojem je gadolinij prisutan u mozgu još nisu ustanovljeni, te se i dalje objavljuju ispitivanja o odlaganju gadolinija u mozgu. Stoga je teško konačno ustvrditi koje je informacije o potencijalu prelaska gadolinija preko krvno-moždane barijere i njegovoj akumulaciji u moždanom tkivu prikladno navoditi, ili značenje kliničkih smjernica i preporuka za korištenje lijeka. Stoga se od nositelja odobrenja traži da izostavi tvrdnju iz sažetka opisa svojstava lijeka.

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

## **Dodatak II**

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



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

- Dio 5.1.

~~Gadoteridol ne prelazi intaktnu krvno-moždanu barijeru i stoga se ne nakuplja u zdravom mozgu niti u lezijama kod kojih je krvno-moždana barijera očuvana, npr. kod cista, zrelih postoperativnih ožiljaka itd.~~

**Dodatak III**  
**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 izmjenu):	11. svibnja 2016.

## **I. melléklet**

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

## **Tudományos következtetések**

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

A hatályban lévő alkalmazási előírás szerint a gyógyszer nem jut át az ép vér-agy gáton. Ennek az állításnak az alátámasztására nem végeztek vizsgálatokat, ami nincs összhangban azokkal a nyilvánosságra hozott vizsgálati eredményekkel, amelyek MRI-vizsgálattal megnövekedett szignál hiperszenzitivitást igazoltak, és kimutatták a gadolínium jelenlétét post mortem szövetmintákban. Ezért ez az állítás félrevezető és nincs összhangban a rendelkezésre álló tudományos ismeretekkel. A gadolínium vér-agy gáton való átjutásának mechanizmusa és az agyban jelen lévő gadolínium formája még nem ismert, és az agyi gadolínium-lerakódással kapcsolatos kutatásokat folyamatosan publikálják. Emiatt bonyolult határozott kijelentést tenni arra vonatkozóan, hogy mi lenne a helyes tájékoztatás azzal kapcsolatban, hogy a gadolínium milyen valószínűséggel jut át a vér-agy gáton és hogyan akkumulálódik az agyszövetben, illetve a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos klinikai irányelvek és ajánlások értelmezésére vonatkozóan. Ennek következtében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának ezt az állítást el kell távolítania az alkalmazási előírásból.

Ezért az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben (PSUR) közzétett adatok fényében a Farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottság (PRAC) arra a következtetésre jutott, hogy az gadoteridolt tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

A gadoteridolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a gadoteridol 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, gadoteridolt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

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

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

- **5.2 pont**

~~A gadoteridol nem jut át az ép vér-agy gáton, így nem halmozódik fel a normál agyállományban, illetve a normál vér-agy gáttal rendelkező elváltozásokban, pl. cisztákban, érett posztoperatív hegekben, stb.~~

**III. melléklet**

**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**



## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	12/03/2016
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	11/05/2016

**Allegato I**

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

## **Conclusioni scientifiche**

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

L'attuale Riassunto delle caratteristiche del prodotto afferma che il prodotto non attraversa la barriera ematoencefalica intatta. Non vi sono studi specifici a supporto di questa dichiarazione, che non è coerente con gli studi pubblicati che hanno mostrato un aumento di iperintensità del segnale alla RM e la presenza di gadolinio nei campioni di tessuto post-mortem. Pertanto questa dichiarazione è fuorviante e non è coerente con l'attuale conoscenza scientifica. Non sono ancora stati stabiliti il meccanismo con cui gadolinio attraversa la barriera emato-encefalica e la forma in cui gadolinio è presente nel cervello, e ricerche sull'argomento dell'accumulo di gadolinio nel cervello continuano ad essere pubblicate. È quindi difficile fare una dichiarazione definitiva su quali informazioni sarebbero appropriate riguardo alla possibilità di gadolinio di attraversare la barriera emato-encefalica e di accumularsi nel tessuto cerebrale, oppure fornire significative indicazioni cliniche e raccomandazioni per l'uso del prodotto. Pertanto si richiede al MHA di rimuovere l'affermazione nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Pertanto, visti i dati presentati nel PSU revisionato, il PRAC ha ritenuto di autorizzare le modifiche nelle informazioni sui medicinali contenenti gadoteridolo.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

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

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

## **Allegato II**

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

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto**

(testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 5.1

~~Gadoteridolo non attraversa la barriera ematoencefalica intatta e quindi non si accumula nel cervello sano o affetto da patologie che non presentino lesioni della barriera ematoencefalica, come ad esempio nei casi di cisti, esiti cicatriziali postoperatori maturi, ecc.~~

**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:	12/03/2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11/05/2016

## **I priedas**

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



## **Mokslinės išvados**

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

Esamoje PCS nurodoma, kad vaistinis preparatas neprasiskverbia per nepažeistą hematoencefalinį barjerą. Specifinių ši teiginį pagrindžiančių tyrimų neatlikta, ir šis teiginys neatitinka paskelbtų tyrimų, kuriais buvo nustatytas sustiprėjęs signalo intensyvumas atliekant MRT ir pomirtinių audinių mėginiuose aptikta gadolinio. Taigi šis teiginys yra klaidinantis ir neatitinka šiuolaikinių mokslo žinių. Dar nenustatyta, koks yra gadolinio prasiskverbimo per hematoencefalinį barjerą mechanizmas bei kokia forma jis egzistuoja smegenyse, ir yra toliau publikuojami moksliniai tyrimai, nagrinėjantys gadolinio nusėdimo smegenyse klausimą. Taigi yra sudėtinga suformuluoti galutinį teiginį, nurodant tinkamą informaciją dėl galimo gadolinio prasiskverbimo per hematoencefalinį barjerą ir jo kaupimosi smegenų audinyje, arba pateikti klinikinės gaires ir vaistinio preparato vartojimo rekomendacijas. Todėl registruotojo prašoma pašalinti šį teiginį iš PCS.

Taigi, remdamasis *PASP* pateiktais duomenimis, *PRAC* mano, kad gadoteridolio turinčių vaistinių preparatų informacijos keitimai 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 gadoteridolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gadoteridolio, 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 gadoteridolio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

## **II priedas**

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

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

- 5.1 skyrius

*Gadoteridolis neprasisiskverbia per nepažeistą hematoencefalinį barjerą ir todėl nesikaupia sveikose smegenyse arba pažeidimų vietose, kuriose yra normalus hematoencefalinis barjeras, pvz., cistose, senuose pooperaciniuose randuose ir t. t.*

### **III priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

### Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

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

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

Pašreizējā zāļu aprakstā (ZA) ir norādīts, ka zāles nešķērso neskartu hematoencefālisko barjeru. Specifisku pētījumu, kas atbalsta šo apgalvojumu nav, un tas neatbilst publicētajiem pētījumiem, kuros atklāja pastiprinātu signāla intensitāti MRI un gadolīnija klātbūtni *post-mortem* audu paraugos. Līdz ar to šis apgalvojums ir maldinošs un neatbilst pašreizējām zinātniskajām atziņām. Mehānisms, kā gadolīnijs šķērso hematoencefālisko barjeru, un veids, kādā gadolīnijs atrodas smadzenēs, vēl nav noteikts, un turpinās pētījumu par gadolīnija nogulsņēšanos smadzenēs publicēšana. Tādēļ ir grūti noteikti apgalvot, kāda informācija par gadolīnija spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru un uzkrāties smadzeņu audos būtu piemērota, vai kādas būtu klīniskās vadlīnijas un ieteikumi par zāļu lietošanu. Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizņem šis apgalvojums no ZA.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ iekļautos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas gadoteridolu saturošo zāļu informācijā 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 gadoteridolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) gadoteridolu ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

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

## **II pielikums**

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



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

- 5.1. apakšpunkts

*~~Gadoteridols nešķērso neskartu hematoencefālo barjeru un tādēļ neuzkrājas normālās smadzenēs vai bojājumos, kuros ir normāla hematoencefāliskā barjera, piem., cistas, nobriedušas pēcoperācijas rētas u.c.~~*

### **III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

### Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	CMDh sanāksme janvārī
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**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

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

Is-SKP attwali jiddikjara li l-prodott ma jaqsamx il-barriera intatta bejn id-demm u l-moħħ (blood-brain barrier). M'hemmx studji speċifiċi li jsostnu din id-dikjarazzjoni, li mhix konsistenti mal-istudji ppubblikati li wrew sinjal oghla ta' intensità eċċessiva fl-MRI u l-preżenza ta' gadolinium f'kampjuni ta' tessuti mehudin wara l-mewt. Għalhekk, din id-dikjarazzjoni hija qarrieqa u mhix konsistenti ma' tagħrif xjentifiku attwali. Mekkaniżmu għal gadolinium li jaqsam il-barriera bejn id-demm u l-moħħ, u l-għamla li fih gadolinium huwa preżenti fil-moħħ għadhom ma ġewx stabbilti, u riċerka fuq il-kwistjoni ta' depożizzjoni ta' gadolinium fil-moħħ qed tibqa' tiġi ppubblikata. Huwa għalhekk diffiċli li wiehed jagħmel dikjarazzjoni definnittiva dwar liema tagħrif fuq il-possibilità għal gadolinium li jaqsam il-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ u li jakkumula fit-tessut tal-moħħ ikun xieraq, jew fuq gwida klinika ta' valur u rakkomandazzjonijiet dwar l-użu tal-prodott. Għalhekk l-MAH qed jiġi mitlub inehhi id-dikjarazzjoni minn fuq s-SKP.

Għalhekk, fid-dawl tat-tagħrif ippreżentat fil-PSUR(s) rivedut(i), il-PRAC ikkunsidra li huwa meħtieġ jsiru tibdiliet fl-informazzjoni fuq il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom gadoteridol.

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

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

Abbażi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal gadoteridol is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) gadoteridol huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

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

## **Anness II**

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

**Emendi li 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 5.1

~~Gadoteridol ma jaqsamx il-barriera intatta tad-demem u l-moħħ u, għalhekk ma jakkumulax f'moħħ normali jew fi għriġi li għandhom barriera normali tad-demem u moħħ, eż-ċisti, ċikatriċi maturi postoperattivi, eċċ~~

### **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:	12/03/2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11/05/2016

## **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 gadoteridol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De huidige Samenvatting van de productkenmerken vermeldt dat het product de intacte bloed-hersenbarrière niet passeert. Er zijn geen specifieke studies die deze vermelding ondersteunen, hetgeen niet consistent is met de gepubliceerde studies die toegenomen signaalhyperintensiteit op MRI en de aanwezigheid van gadolinium in post-mortemweefselmonsters lieten zien. Daarom is deze vermelding misleidend en niet consistent met de huidige wetenschappelijke kennis. Een mechanisme voor het passeren van de bloed-hersenbarrière door gadolinium, en de vorm waarin gadolinium in de hersenen aanwezig is, zijn nog niet vastgesteld, en er wordt nog steeds onderzoek gepubliceerd naar de kwestie van depositie van gadolinium in de hersenen. Daarom is het lastig om een definitieve uitspraak te doen over welke informatie over de mogelijkheid dat gadolinium de bloed-hersenbarrière passeert en zich ophoopt in hersenweefsel correct zou zijn, of over [zinvolle] klinische richtlijnen en aanbevelingen voor het gebruik van het product. De vergunninghouder (MAH) wordt daarom verzocht de vermelding uit de Samenvatting van de productkenmerken te schrappen.

Gezien de gegevens die in de herziene PSUR('s) worden gepresenteerd, was het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die gadoteridol 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 gadoteridol 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) gadoteridol bevat(ten) onveranderd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

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

## **Bijlage II**

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

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

- Rubriek 5.1

~~*Gadoteridol passeert de intacte bloedhersenbarrière niet en cumuleert derhalve niet in de normale hersenen of in laesies die een normale bloedhersenbarrière hebben, bv. cysten, volwassen post operatieve littekens, etc.*~~

### **Bijlage III**

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

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Januari, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12/03/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11/05/2016

## **Vedlegg I**

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



## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for gadoteridol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Gjeldende preparatomtale angir at produktet ikke krysser den intakte blod-hjernebarrieren. Det finnes ingen spesifikke studier som støtter denne påstanden, og den stemmer ikke overens med de publiserte studiene, som har vist økt signalintensitet på MR og funn av gadolinium i post-mortem-vevsprøver. Denne påstanden er derfor misvisende, og stemmer ikke overens med gjeldende vitenskapelig kunnskap. Det er ennå ikke etablert en mekanisme for hvordan gadolinium krysser blod-hjernebarrieren, eller i hvilken form gadolinium er tilstede i hjernen. Ny forskning om gadolinium-avsetninger i hjernen blir stadig publisert. Det er derfor vanskelig å komme med en definitiv påstand om hvilken informasjon som vil være hensiktsmessig vedrørende potensialet for at gadolinium skal krysse blod-hjernebarrieren og akkumuleres i hjernevevet, eller vedrørende klinisk veiledning og anbefaling om bruken av produktet. MAH er derfor bedt om å fjerne påstanden fra preparatomtalen.

I lys av datene som presenteres i den gjennomgåtte PSUR(ene), anså derfor PRAC endringene for produktinformasjonen om medisinske produkter som inneholder gadobensyre til å være berettigede.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gadoteridol, mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet gadoteridol er uendret, 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 gadoteridol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer 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 ~~strøket~~)

- Avsnitt 5.1

~~En intakt blod-hjerne-barriere blir ikke penetrert av gadoteridol. Gadoteridol akkumuleres derfor ikke i normalt hjernevev eller i lesjoner som har normal blod-hjerne-barriere, som for eks. cyster eller legete postoperative arr.~~

### **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

## **Aneks I**

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

### **Wnioski naukowe**

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

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

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

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

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

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących gadoteridolu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną gadoteridol 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 gadoteridol 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~~)**

- Punkt 5.1

~~Gadoteridol nie przechodzi przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg i dlatego nie gromadzi się w prawidłowych strukturach mózgu lub w zmianach, w których nie doszło do uszkodzenia bariery krew-mózg np. torbiele, dojrzałe blizny pooperacyjne, itp.~~

### **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

## **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 gadoteridol, as conclusões científicas são as seguintes:

O atual RCM indica que o medicamento não atravessa a barreira hematoencefálica na íntegra. Não existem estudos específicos que sustentem esta afirmação, que não é consistente com os estudos publicados, que demonstraram um aumento da hiperintensidade de sinal na RM e a presença de gadolínio em amostras de tecido *post-mortem*. Por conseguinte, esta afirmação é enganadora e não é consistente com os atuais conhecimentos científicos. Um mecanismo sobre como o gadolínio atravessa a barreira hematoencefálica e a forma como o gadolínio está presente no cérebro ainda não estão estabelecidos, e a investigação sobre o depósito do gadolínio no cérebro continua a ser publicada. Por conseguinte, é difícil fazer uma afirmação definitiva sobre que informação sobre o potencial do gadolínio atravessar a barreira hematoencefálica e sobre a acumulação no tecido cerebral seria apropriada, ou no sentido de orientação clínica e recomendações de utilização do medicamento. Por conseguinte, é solicitado ao titular da AIM que retire a afirmação do RCM.

Por tudo isto, face aos dados apresentados no RPS revisto, o PRAC considerou que as alterações na informação do medicamento dos medicamentos contendo gadoteridol 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 gadoteridol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) gadoteridol é 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 gadoteridol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

## **Anexo II**

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

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

- Secção 5.1

~~O gadoteridol não atravessa a barreira hematoencefálica na íntegra e por isso não se acumula no cérebro normal ou em lesões que têm uma barreira hematoencefálica normal, como por exemplo, quistos, cicatrizes pós-operatórias maduras, etc.~~

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

## **Anexa I**

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

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru gadoteridol, concluziile științifice sunt următoarele  
Concluzii științifice și motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

RCP-ul actual afirmă că produsul nu traversează bariera hematoencefalică intactă. Nu există studii specifice care să susțină această afirmație, incompatibilă cu studiile publicate, care evidențiază un semnal de hiperintensitate crescută la IRM și prezența de gadoliniu în probele tisulare bioptice. Prin urmare, această afirmație este eronată și incompatibilă cu cunoștințele științifice actuale. Nu sunt încă stabilite mecanismele prin care gadoliniul traversează bariera hematoencefalică și forma în care gadoliniul este prezent la nivel cerebral, iar cercetările privind depunerea gadoliniului la nivel cerebral continuă să fie publicate. Ca urmare, este dificilă efectuarea unei declarații finale cu privire la care anume sunt informațiile adecvate legate de posibilitatea ca gadoliniul să traverseze bariera hematoencefalică și să se acumuleze la nivel cerebral sau de semnificația ghidurilor clinice și recomandărilor privind utilizarea acestui produs. În consecință, se recomandă ca DAPP să elimine această declarație din RCP.

Ca urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin gadoteridol erau obligatorii.

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 acid gadobenic, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța activă gadoteridol este nemodificat, 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 gadoteridol 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)

- Pct. 5.1

*Gadoteridolul nu traversează bariera hematoencefalică intactă și, ca urmare, nu se acumulează în țesutul cerebral normal sau în leziunile cerebrale dacă bariera hematoencefalică este intactă, de exemplu chisturi, cicatrici postchirurgicale mature etc.*

### **Anexa III**

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

### Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea acordului CMDh:	Ianuarie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12/03/2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IAIN de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11/05/2016

## **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 gadoteridol sú vedecké závery nasledovné:

Aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) uvádza, že liek neprestupuje intaktnou hematoencefalickou bariérou. Toto vyhlásenie nepodporujú žiadne špecifické štúdie a nie je konzistentné s publikovanými štúdiami, v ktorých sa preukázala zvýšená signálna hyperintenzita na MRI a prítomnosť gadolína v tkanivách vzoriek odobratých post mortem. Preto je toto vyhlásenie zavádzajúce a nie je v súlade so súčasnými vedeckým poznatkami. Zatiaľ nebolo zistené, akým spôsobom gadolínium prestupuje cez hematoencefalickú bariéru, a v akej forme je v mozgu prítomné; naďalej sa publikujú výsledky výskumu o depozitách gadolína v mozgu. Preto je ťažké poskytnúť záverečné vyhlásenia o tom, aká informácia o potenciálnom prestupe gadolína hematoencefalickou bariérou a jeho akumulácii v mozgu je správna, ako aj vyhlásenia k významu pokynov pre klinickú prax a odporúčaniam na použitie lieku. Držiteľ rozhodnutia o registrácii bol preto požiadaný, aby toto vyhlásenie z SPC odstránil.

Vzhľadom na údaje uvedené v PSUR (och) preto PRAC považoval za opodstatnené vykonať zmeny v údajoch o liekoch s obsahom gadoteridolu.

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 gadoteridol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) gadoteridol 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 gadoteridol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

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

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

- Časť 5.1

*Gadoteridol nepreniká intaktnou hematoencefalickou bariérou, preto sa nekumuluje v zdravých tkanivách mozgu, alebo iných léziách s normálnou krvnou bariérou mozgu, t.j. v cystách či zahojených pooperačných jazvách a pod.*

### **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

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

Sedanji povzetek glavnih značilnosti zdravila navaja, da zdravilo ne prehaja skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado. Specifičnih študij, ki bi podpirale to navedbo, ni, navedba pa ni v skladu z objavljenimi študijami, ki so pokazale povečano hiperintenzivnost signala pri slikanju z MR in prisotnost gadolinija v obdukcijskih vzorcih tkiv. Ta izjava je zato zavajajoča in ni v skladu s trenutnimi znanstvenimi spoznanji. Mehanizem za prehajanje gadolinija skozi krvno-možgansko pregrado in oblika, v kateri je ta prisoten v možganih, še nista ugotovljena, objavljane raziskave o problematiki odlaganja gadolinija v možganih pa se nadaljuje. Zato je težko podati dokončno trditev o tem, katere informacije o potencialnem prehajanju gadolinija skozi krvno-možgansko pregrado in njegovem kopičenju v možganskem tkivu bi bile primerne oziroma oblikovati ustrezne klinične smernice in priporočila za uporabo zdravila. Imetnik dovoljenja za promet mora zato odstraniti to izjavo iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odbor PRAC je tako odločil, da so glede na podatke, predstavljene v pregledanem(-ih) PSUR, potrebne spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo gadoteridol.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za gadoteridol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) gadoteridol 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 gadoteridol, 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 ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 5.1

~~Gadoteridol ne prestopi nepoškodovane hematoencefalne bariere in zato se ne akumulira v normalnih možganih ali v poškodbah, ki imajo normalno hematoencefalno bariero, npr. cistah, zrelih pooperativnih brazgotinah itd.~~

### **Priloga III**

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

### Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12/03/2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11/05/2016

## **Bilaga I**

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

## **Vetenskapliga slutsatser**

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

I den nuvarande produktresumén uppges att läkemedlet inte passerar blod-hjärnbarriären. Det finns inga specifika studier till stöd för detta uttalande som går emot publicerade studier vilka visat ökad signalhyperintensitet vid MRI och förekomst av gadolinium i vävnadsprover post mortem. Uttalandet är därför vilseledande och inte i linje med aktuella vetenskapliga kunskaper. En mekanism varvid gadolinium passerar blod-hjärnbarriären och i vilken form gadolinium förekommer i hjärnan har ännu inte fastställts, och forskning avseende avlagringar i hjärnan fortsätter att publiceras. Det är därför svårt att göra ett definitivt uttalande om vilken information om gadoliums potential att passera blod-hjärnbarriären och ansamlas i hjärnvävnad som skulle vara lämplig, eller om meningsfulla kliniska riktlinjer och rekommendationer om läkemedlets användning. Därför begärs att innehavaren av godkännandet för försäljning tar bort uttalandet från produktresumén.

Med hänsyn till data presenterade i granskade PSURar anser därför PRAC att ändringar till produktinformation till läkemedel som innehåller gadoteridol är befogade.

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

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

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för gadoteridol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) gadoteridol 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 gadoteridol 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 5.1

~~Gadoteridol passerar ej intakt blod-hjärn-barriär och ackumuleras därför ej i normal hjärnvävnad eller i lesioner som har normal blod-hjärn-barriär som t.ex. cystor och läkta postoperativa ärr.~~

### **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