



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/200892/2016
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: gadoxetic acid disodium

Procedure no.: PSUSA/00001509/201504



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 gadoxetic acid disodium, 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 gadoxetic acid disodium 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 gadoxetic acid disodium the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) gadoxetic acid disodium 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 gadoxetic acid disodium 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 5.2

The compound ~~does not pass the intact blood-brain barrier and~~ diffuses through the placental barrier only to a small extent.

Annex III
Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

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

Приложение I

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

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за динатриева гадоксетова киселина научните заключения са, както следва:

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

Поради това, с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита, че промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи динатриева гадоксетова киселина, 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 динатриева гадоксетова киселина, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество динатриева гадоксетова киселина, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи динатриева гадоксетова киселина, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

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

- точка 5.2

Съединението ~~не преминава през неувредена кръвно-мозъчна бариера и дифундира~~ преминава незначително в малка степен през плацентарната бариера.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

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

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro dinatrium gadoxetát 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 dinatrium gadoxetát jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se natrium gadoxetátu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které obsahují léčivou látku dinatrium gadoxetát, 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 natrium gadoxetátu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících národně registrované léčivé přípravky

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

- **Bod 5.2**

Sloučenina ~~neprochází intaktní hemato-encefalickou bariérou a placentální bariérou~~ difunduje jen v malé míře.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

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

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

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

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

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

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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

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

Bilag II

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

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

Punkt 5.2

Stoffet ~~overskrider ikke en intakt blodhjernebarriere~~ og diffunderer kun i ringe omfang gennem placenta.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

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

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

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

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

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Gadoxetsäure Dinatrium der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Gadoxetsäure Dinatrium 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 Gadoxetsäure Dinatrium 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 5.2**

Die Verbindung **durchdringt** ~~passiert nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke, und~~ die Plazentaschranke wird nur in geringem Ausmaß ~~durchdrungen~~.

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

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 gadoxetato de disodio, las conclusiones científicas son las siguientes:

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

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPs revisados, el PRAC considera que las modificaciones en la ficha técnica de los medicamentos que contienen gadoxetato de disodio 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 gadoxetato de disodio, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo gadoxetato de disodio no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

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

Anexo II

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

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

Apartado 5.2

El compuesto ~~no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y se difunde a través~~ **atraviesa** la de barrera placentaria sólo en un grado mínimo.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

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

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

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

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

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

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

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

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

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

- **Lõik 5.2**

Ühend ei läbi tervet hematoentsefaalbarjääri ning läbib platsentaarbarjääri vaid vähesel määral.

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 dinatriumgadoksetaattihappoa koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

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

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

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Dinatriumgadoksetaattihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että dinatriumgadoksetaattihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuista 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 dinatriumgadoksetaattihappoa 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 5.2

Yhdiste ei läpäise vahingoittumatonta veri-aivoestettä, mutta läpäisee vähäisessä määrin istukan.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

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

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

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

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

Par conséquent, au vue des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a considéré que des modifications étaient justifiées au niveau de l'information produit des médicaments à base du gadoxétate disodium.

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 gadoxétate disodium, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le(s) substance(s) active(s) gadoxétate disodium est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

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

Annexe II

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

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

- **Rubrique 5.2**

Le composé ~~ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique intacte et~~ ne franchit la barrière placentaire qu'en faibles quantités.

Annexe III

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

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

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

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

Stoga, s obzirom na podatke u pregledanom(im) PSUR-u(-ima), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže dinatrijev gadoksetat 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 dinatrijev gadoksetat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari dinatrijev gadoksetat 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 dinatrijev gadoksetat.

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 5.2**

Gd-EOB-DTPA ~~ne prolazi intaktnu krvno-moždanu barijeru, dok~~ kroz placentalnu barijeru difundira samo u manjem opsegu.

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 dinátrium-gadoxetára vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

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

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

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

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

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

Az összetevő ~~nem jut át az intakt vér agyán~~ és csak kis mennyiségben diffundál át a placentán.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

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

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

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

Í ljósi birtrar gagna í yfirförnum öryggisskýrslum (PSUR), telur PRAC því að breytingar á samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir lyf sem innihalda gadoxeticsýru hafi verið réttlættar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

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

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

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

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

- Kafli 5.2

Efnasambandið kemst ekki yfir óskaddaðan blóð-heila-pröskuld og fer einungis að litlu leyti yfir fylgju

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

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

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

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

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

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 sull'acido gadoxetico disodio il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti i principi attivi acido gadoxetico disodio non sia modificato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti acido gadoxetico disodio, 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 5.2**

Il composto ~~non attraversa la barriera ematoencefalica intatta e~~ si diffonde attraverso la barriera placentare soltanto in misura limitata.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

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

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

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

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

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

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl dinatrio gadoksetato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) dinatrio gadoksetato, 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 dinatrio gadoksetato, 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~~)**

- 5.2 skyrius

Junginys ~~nepasiskverbia per nepažeistą kraujo ir smegenų barjerą, o per placentos barjerą~~
prasiskverbia tik nedideliais kiekiais.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

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

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

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

Ņemot vērā pārskatītajā PADZ minētos datus, *PRAC* secināja, ka izmaiņas produkta informācijā zālēm, kuras satur gadoksetskābes dinātrija sāli, 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 gadoksetskābes dinātrija sāli, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu) gadoksetskābes dinātrija sāli, 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 gadoksetskābes dinātrija sāli vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

- 5.2 apakšpunkts

Savienojums ~~nešķērso nebojātu hematoencefālo barjeru un~~ tikai nelielā apjomā difundē caur placentāro barjeru.

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

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

Anness I

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

Konkluzjonijiet xjentifiċi

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

L-SmPC attwali jiddikjara li l-prodott ma jaqsamx il-barriera intatta ta' bejn id-demm u l-moħħ. M'hemm l-ebda studju speċifiku li jappoġġja din id-dikjarazzjoni, li mhijiex konsistenti mal-istudji ppubblikati li wrew żieda fl-iperintensità tas-sinjali fuq MRI u l-preżenza ta' gadolinium f'kampjuni ta' tessut *post mortem*. Għalhekk din id-dikjarazzjoni hija żbaljata u mhijiex konsistenti mal-għarfien xjentifiku attwali. Għadhom mhumiex stabbiliti l-mekkanizmu 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 ppreżentata fil-PSUR(s) analizzata(i), il-PRAC qies li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom gadoxetic acid disodium kienu ġġustifikati.

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

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

Abbazi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal gadoxetic acid disodium, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) gadoxetic acid disodium, 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 gadoxetic acid disodium huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

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

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

- **Sezzjoni 5.2**

~~Il-kompost ma jghaddix mill-barriera intatta ta' bejn id-demm u l-moħħ u jghaddi mill-barriera tal-placenta f'ammont żgħir biss.~~

Anness III

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

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

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

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

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

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

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

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dinatriumgadoxetaat 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) dinatriumgadoxetaat 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 dinatriumgadoxetaat 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 5.2

De stof ~~passert de intacte bloed-hersenbarrière niet en~~ diffundeert slechts in geringe mate door de placentabarrière.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

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

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

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

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

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

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

Vedlegg II

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

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

- Avsnitt 5.2

Forbindelsen ~~passerer ikke intakt blodhjernebarriere og~~ diffunderer bare i liten grad over placentabarrieren.

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-innehaber 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 PRAC dotyczący raportów PSUR dla disodu gadoksetynianu, wnioski naukowe są następujące:

Aktualna ChPL podaje, że produkt nie przenika przez 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 zobowiązany do usunięcia tego stwierdzenia z ChPL.

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

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących disodu gadoksetynianu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną disodu gadoksetynian 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 disodu gadoksetynian są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

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

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

- **Sekcja 5.2**

~~nie przechodzi on przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg i jedynie w niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową.~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

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

Anexo I

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

Conclusões científicas

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

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

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

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas ao gadoxetato dissódico, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) gadoxetato dissódico 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 gadoxetato dissódico 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 5.2

A seguinte frase deve ser removida:

“O composto ~~não passa pela barreira hematoencefálica intacta~~ e difunde-se através da membrana placentária a um nível reduzido.”

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

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

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

Concluzii științifice

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

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

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuite, PRAC a considerat că modificările în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin acid gadoxetic disodic erau 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 acid gadoxetic disodic, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța activă acid gadoxetic disodic este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin acid gadoxetic disodic sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

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

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

- Punctul 5.2

Compusul ~~nu traversează bariera hematoencefalică intactă și difuzează prin bariera placentară doar într-o mică măsură, așa cum a fost demonstrat la șobolani.~~

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 disodnú soľ kyseliny gadoxetovej sú vedecké závery nasledovné:

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

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 disodnú soľ kyseliny gadoxetovej je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúcich disodnú soľ kyseliny gadoxetovej 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 disodnú soľ kyseliny gadoxetovej, 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 5.2**

Zlúčenina ~~neprechádza cez neporušenú hematoencefalickú bariéru a~~ difunduje cez placentárnu bariéru len v malom rozsahu.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

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

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

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

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

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

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

Na podlagi znanstvenih zaključkov za dinatrijev gadoksetat skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) dinatrijev gadoksetat 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 dinatrijev gadoksetat, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

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

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

- **Poglavje 5.2**

Le majhen del spojine ~~Spojina ne prehaja preko nepoškodovane krvno-možganske pregrade in le~~
~~majhen del je~~ prehaja skozi placentu.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

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

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

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

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

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

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dinatriumgadoxetat anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) dinatriumgadoxetat är oförändrat fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedomning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller dinatriumgadoxetat 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 5.2**

Gd-EOB-DTPA ~~passerar inte en intakt blod-hjärn-barriär och~~ diffunderar endast i ringa grad över placentabarriären.

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