

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 gadobenic acid, the scientific conclusions are as follows:

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

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 gadobenic acid 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 gadobenic acid the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) gadobenic acid 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 gadobenic acid 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~~)

Summary of Product Characteristics

- **Section 5.2 (for both vials and prefilled syringes)**

~~Gadobenate ion 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.~~

Annex III
Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	27 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 гадобенинова киселина научните заключения са, както следва:

Научни заключения и основания за изменението в условията на разрешението за употреба

В настоящата КХП е посочено, че продуктът не преминава през интактна кръвно-мозъчна бариера. Няма конкретни проучвания, които да подкрепят 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 през кръвно-мозъчната бариера и под каква форма гадолиний се намира в мозъка все още не са установени, но продължават да се публикуват изследвания за отлагането му в мозъка. Затова е трудно да се определи окончателно каква е подходящата информация относно потенциала на гадолиний да преминава през кръвно-мозъчната бариера и да кумулира в мозъчната тъкан или да се дадат значими клинични насоки и препоръки за използване на продукта. По тази причина от ПРУ се изисква твърдението да се премахне от КХП.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информацията на лекарствените продукти, съдържащи гадобенинова киселина, е основателна.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

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

~~Гадобенат йони не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера и следователно не се натрупва в нормален мозък или в лезии, които имат нормална кръвно-мозъчна бариера~~

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	27 януари 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	12 март 2016
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 март 2016

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) kyseliny gadobenové byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

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

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

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

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

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem kyseliny gadobenové 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)

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 5.2 (pro lahvičky a předplněné stříkačky)**

~~Gadobénát neprostupuje intaktní hematoencefalickou bariérou a proto se nekumuluje v normálním mozku nebo v lézích, kde je normální hematoencefalická bariéra.~~

PŘÍLOHA III
HARMONOGRAM PRO IMPLEMENTACI ZÁVĚRŮ

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v 27. ledna 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12/03/2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11/05/2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

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

I det nuværende produktresumé er det angivet, at lægemidlet ikke krydser den intakte blod-hjerne-barriere. 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-hjerne-barrieren, 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-hjerne-barrieren 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 gadobensyre.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for gadobensyre er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer gadobensyre, 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 gadobensyre 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~~)>

Produktresumee

- Punkt 5.2 (for både hætteglas og fyldte sprøjter)

Farmakokinetiske egenskaber (Vials)

~~Gadobenat-ioner passerer ikke den intakte blod-hjerne-barriere, og akkumuleres derfor ikke i normal hjerne eller i læsioner som har en normal blod-hjerne-barriere.~~

Farmakokinetiske egenskaber (PFS)

~~Gadobenat-ioner passerer ikke den intakte blod-hjerne-barriere, og akkumuleres derfor ikke i normal hjerne eller i læsioner som har en normal blod-hjerne-barriere.~~

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde 27. januar 2016
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 Gadobensäure wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

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

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 zur möglichen Gadolinium- Anreicherung im Hirngewebe angebracht 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entfernen.

Daher war der PRAC angesichts der in den bewerteten PSUR(s) vorgelegten Daten der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Gadobensäure 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 Gadobensäure der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Gadobensäure 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 Gadobensäure 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)

Fachinformation

- **Abschnitt 5.2 (für Durchstechflaschen und Fertigspritzen)**

~~Das Gadobenat-Ion durchdringt die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht. Es kommt daher zu keiner Anreicherung im normalen Hirngewebe oder in Läsionen mit intakter Blut-Hirn-Schranke.~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh am 27. Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

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

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 γαδολινίου 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 γαδολινίου 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 συσσώρευσής 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 γαδομπενικό οξύ 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 το γαδομπενικό οξύ, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) 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 γαδομπενικό οξύ 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)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **Παράγραφος 5.2 (τόσο για τα φιαλίδια όσο και για τις προγεμισμένες σύριγγες)**

~~ο ιόν του gadobenate δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, επομένως, δεν συσσωρεύεται στο φυσιολογικό εγέφαλο ή σε αλλοιώσεις, όταν ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι φυσιολογικός.~~

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh στις 27 Ιανουαρίου 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες 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 el ácido gadobénico, las conclusiones científicas son las siguientes:

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las Condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

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 incremento de 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 del 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 ácido gadobénico están justificadas.

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

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

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

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ácido gadobénico 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~~).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- **Sección 5.2 (para viales y jeringas precargadas)**

~~El ión gadobenato no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por lo tanto, no se acumula en el cerebro normal o en las lesiones con barrera hematoencefálica normal.~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh el 27 de enero de 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 müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet gadobeenhappe 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 suurenenud intensiivsust MRT-s ja gadoliiniumi esinemist koeproovides lahkamisel. Seega on see väide eksitav ega ole kooskõlas praeguste teaduslike andmetega. Gadoliiniumi hematoentsefaalse barjääri läbimise mehhanism ning gadoliiniumi ajus esinemise vorm ei ole veel kindlaks tehtud, gadoliiniumi ajus ladestumise uurimine ja tulemuste avaldamine jätkub. Seega ei saa kindlalt väita, kui suur on gadoliiniumi võime läbida hematoentsefaalset barjääri ja kas see võib kujuda ajukoes, samuti ei ole võimalik anda kliinilisi juhiseid ja kasutamissoovitusi. Müügiloa hoidja peab kustutama vastava väite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaadatud perioodilis(t)es ohutusaruandes (ohutusaruannetes) esitatud andmete põhjal vajalikuks teha gadobeenhapet sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Gadobeenhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) gadobeenhappe 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 gadobeenhapet 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)
Ravimi omaduste kokkuvõte

- **Lõik 5.2 (nii viaalid kui ka süstlid)**

~~Gadobenaatioon ei läbi intaktset aju vere barjääri ega kogune seetõttu normaalsesse ajukoosse ega kahjustustesse, millel puudub aju vere barjäär on intaktne.~~

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 gadobeenihappoa koskevista määrääkäsistä turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

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 kudospäyteissä. Tämä lausuma on siksi harhaanjohtava eikä se ole yhdenmukainen nykyisen tieteellisen tiedon kanssa. Mekanismissa, 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

Gadobeenihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että gadobeenihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuissa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

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

Valmisteyhteenvedo

- **Kohta 5.2 (koskee sekä injektiopulloja että esitäytettyjä ruiskuja)**

~~Gadobenaatti-ioni ei läpäise intaktia veri-aivoestettä eikä tämän vuoksi kumuloidu terveisiin aivoihin eikä leesioihin, joilla on normaali veri-aivoeste.~~

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous 27.01.2016
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 l'acide gadobénique, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

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 signalIRM 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 de l'acide gadobénique 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 à l'acide gadobénique, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la (les) substance(s) active(s) acide gadobénique est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

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

Annexe II

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

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

Résumé des caractéristiques du produit

- **Section 5.2 (flacon et seringue pré-remplie)**

~~L'ion gadobénate ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique intacte ; par conséquent, il ne s'accumule pas dans le tissu cérébral sain, ni dans les lésions avec barrière hémato-encéphalique intacte.~~

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 du 27 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 gadobenatnu kiselinu, znanstveni zaključci su sljedeći:

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

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 gadobenatnu kiselinu 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 gadobenatnu kiselinu, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari gadobenatnu kiselinu 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 gadobenatnu kiselinu.

Dodatak II

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

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 5.2 (za bočice i napunjene štrcaljke)**

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

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a 27. siječnja 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	11. svibnja 2016.

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

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

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosításának az indoklása

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 Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottság (PRAC) arra a következtetésre jutott, hogy az gadobensavat tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

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

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

Alkalmazási előírás

- **5.2 pont (injekciós üveg és előretöltött fecskendő esetén is)**

~~A gadobenátion nem jut át az ép vér-agy gáton, így nem halmozódik fel a normál agyállományban, illetve a normál vér-agy gáttal rendelkező elváltozásokban.~~

III. melléklet
Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január 27. 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 acido gadobenico, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

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

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 acido gadobenico.

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 acido gadobenico il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo acido gadobenico 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 acido gadobenico, 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~~)

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- **Paragrafo 5.2 (sia per i flaconcini che per le siringhe pre-riempite)**

~~Lo ione gadobenato non attraversa la barriera ematoencefalica integra e quindi non viene accumulato nel cervello sano o in caso di lesioni senza alterazioni della barriera.~~

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh del 27 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 gadobeno rūgšties periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

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

Esamoje PCS nurodyta, kad vaistinis preparatas neprasiskverbia per nepažeistą hematoencefalinį barjerą. Specifinių šių teiginių 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 klinikines gaires ir vaistinio preparato vartojimo rekomendacijas. Todėl registruotojo prašoma pašalinti šį teiginį iš PCS.

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

II priedas

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

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

Preparato charakteristikų santrauka

5.2 skyrius (flakonams ir užpildytiems švirkštams)

~~Gadobenato jonai neprasiskverbia per nepažeistą hematoencefalinį barjerą ir todėl nesikaupia sveikose smegenyse arba pažeidimų vietose, kuriose yra normalus hematoencefalinis barjeras.~~

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio 27 d. <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 gadobēnskābes periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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 gadobēnskābi saturošo zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par gadobēnskābi, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) gadobēnskābi, 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 gadobēnskābi, 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~~)

Zāļu apraksts

- **5.2. apakšpunkts (gan flakoniem, gan pilnšļircēm)**

~~Gadobenāta joni nešķērso neskartu hematoencefālo barjeru un tādēļ neuzkrājas normālās smadzenēs vai bojājumos, kuros ir normāla hematoencefāliskā barjera.~~

III pielikums
Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksme 2016. gada 27. 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

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)
għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Is-SKP attwali jiddikjara li l-prodott ma jaqşamx il-barriera intatta bejn id-demmu l-mohħ (*blood brain barrier*). M'hemmx studji speċifiċi li jsostnu din id-dikjarazzjoni, li mhix konsistenti mal-istudji ppubblikati li wrew sinjal oġġla ta' intensità eċċessiva fl-MRI u l-preżenza ta' gadolinium f'kampjuni ta' tessuti meħudin wara l-mewt. Għalhekk, din id-dikjarazzjoni hija qarrieqa u mhix konsistenti ma' tagħrif xjentifiku attwali. Mekkanizmu għal gadolinium li jaqşam il-barriera bejn id-demmu l-mohħ, u l-ġhamla li fih gadolinium huwa preżenti fil-mohħ għadhom ma ġewx stabbiliti, u riċerka fuq il-kwistjoni ta' depożizzjoni ta' gadolinium fil-mohħ qed tibqa' tiġi ppubblikata. Huwa għalhekk diffiċli li wiehed jaġmel dikjarazzjoni definittiva dwar liema tagħrif fuq il-possibilità ta' gadolinium li jaqşam il-barriera ta' bejn id-demmu u l-mohħ u li jakkumula fit-tessut tal-mohħ 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 ikkonsidra li huwa meħtieġ jsiru tibdiliet fl-informazzjoni fuq il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom gadoteridol.

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

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

Abbazi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal gadobenice acid is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) gadobenice acid 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 gadobenice acid 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 inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- **Sezzjoni 5.1 (għaž-żewġ kunjetti u siringi mimlijin għal-lest)**

~~Il-jon ta' gadobenate ma jaqsamx il-barriera intatta tad-demem u l-mohħ u, għalhekk, ma jakkumulax f'mohħ normali jew fi griegħi li għandhom barriera normali tad-demem u mohħ.~~

Anness III

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

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDhta' Jannar 2016
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-Tqeghid 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 gadobeenzuur, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

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 gepubliceerd over onderzoek naar het vraagstuk van de 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 [het opstellen van?] 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, is het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die gadobeenzuur 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 gadobeenzuur 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) gadobeenzuur 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 gadobeenzuur bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

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

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

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 5.2 (zowel voor flesjes als voorgevulde spuit)

~~Het gadobenaat-ion passeert de intacte bloedhersenbarrière niet en cumuleert dus niet in de normale hersenen of in laesies die een normale bloedhersenbarrière hebben.~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	27 januari 2016, 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 markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Gjeldende preparatomtale er kommet til 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 i MR-undersøkelser 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 under hvilken form gadolinium er tilstede i hjernen, og ny forskning om gadoliniumavsetning 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 denne påstanden fra preparatomtalen.

I lys av dataene 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 markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gadobensyre, mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene gadobensyre 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 gadobensyre 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~~)

Sammendrag av produktegenskaper

- Del 5.2 (for både hetteglass og ferdigfylte sprøyter)

~~Gadobenateket passerer ikke intakt blod-hjerne-barriere og akkumuleres derfor ikke i normalt hjernevev eller i lesjoner som har en normal blod-hjerne-barriere.~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	27. januar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	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 kwasu gadobenowego, wnioski naukowe są następujące:

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Aktualna ChPL zawiera informację, 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 i obecność gadolinu w próbkach tkanek 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 dotycząca zdolności gadolinu do przenikania przez barierę krew-mózg i gromadzenia się w tkankach mózgu byłaby właściwa, czy też podać kliniczne wytyczne i zalecenia dotyczące stosowania omawianego produktu. Podmiot odpowiedzialny (MAH) jest zatem zobowiązany do usunięcia tego stwierdzenia z ChPL.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w zweryfikowanym raporcie okresowym (zweryfikowanych raportach okresowych) PSUR, Komitet PRAC uznał wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających kwas gadobenowy za uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwasu gadobenowego CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną kwas gadobenowy jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

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

Aneks II

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

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

Charakterystyka produktu leczniczego

- **Punkt 5.2 (dotyczy zarówno fiolek, jak i ampułkostrzykawek)**

~~Jon gadobenianowy 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.~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH 27 stycznia 2016 r.
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 ácido gadobénico, as conclusões científicas são as seguintes:

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

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 ácido gadobénico 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 ácido gadobénico, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) ácido gadobénico 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 ácido gadobénico estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

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

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

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 5.2 (para frascos para injetáveis e seringas pré-cheias)**

~~O ião gadobenato não atravessa a barreira hematoencefálica na íntegra e por isso não se acumula no cérebro normal ou em caso de lesões sem alterações da barreira.~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em 27 janeiro de 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 autorizației/autorizațiilor de punere
pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acid gadobenice, 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 biotice. 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 acid gadobenice 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 gadobenice, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța activă acid gadobenice 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 acid gadobenice 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)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Pct 5.2 (pentru flacoane și seringi preumplute)**

~~Ionul gadobenat nu traversează bariera hematoencefalică intactă și, ca urmare, nu se acumulează în țesutul cerebral normal sau în leziunile cerebrale dacă bariera hematoencefalică este intactă.~~

Anexa III
Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	27 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 IA _{IN} 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 kyselinu gadobenovú sú vedecké závery nasledovné:

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

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 súčasným vedeckým poznaním. 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 poskytovať jednoznačné 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 preto PRAC považoval za opodstatnené vykonať zmeny v údajoch o liekoch s obsahom kyseliny gadobenovej.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

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

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

Príloha II

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

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 5.2 (pre injekčné liekovky aj naplnené injekčné striekačky)

~~Gadobénátový ión neprestupuje intaktnou hematoencefalickou bariérou, preto sa nekumuluje v zdravých tkanivách mozgu, alebo léziách s normálnou krvnou hematoencefalickou bariérou.~~

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh 27/01/2016
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 gadobensko kislino so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

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

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 navedbo 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 gadobensko kislino.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

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

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

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 5.2 (za viala in napolnjene injekcijske brizge)**

~~Gadobenatni ion ne prestopi nepoškodovane hematoencefalne bariere in zato se ne akumulira v normalnih možganih ali v poškodbah, ki imajo normalno hematoencefalno bariero.~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh 27. januarja 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 gadobensyra dras följande vetenskapliga slutsatser:

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändringen av villkoren för godkännandet för försäljning

I den nuvarande produktresumén uppges att läkemedlet inte passerar blod–hjärn-barriären. 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–hjärn-barriären 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–hjärn-barriären 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 gadobensyra är befogade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

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

Bilaga II

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

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

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

Produktresumé

- **Avsnitt 5.2 (för både injektionsflaskor och förfyllda sprutor)**

~~Gadobenaionen passerar ej intakt blod-hjärn-barriär och ackumuleras därför ej i normal hjärna eller i lesioner som har en normal blod-hjärn-barriär.~~

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	27 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