

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

Rezumatul planului de gestionare a riscurilor pentru Gadovist și Gadograf (Gadobutrol)

Acesta este un rezumat al PGR pentru Gadovist și Gadograf (gadobutrol). PGR detaliază riscurile importante asociate cu Gadovist/Gadograf, modul în care aceste riscuri pot fi minimizate și modul în care se vor obține mai multe informații despre aceste riscuri și incertitudini (informații lipsă).

RCP-urile pentru Gadovist și Gadograf și prospectele acestora conțin informații esențiale pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți cu privire la modul de utilizare a Gadovist și Gadograf.

Noile preocupări importante sau modificările aduse celor actuale vor fi incluse în actualizările PGR pentru Gadovist și Gadograf.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

Gadovist/Gadograf se utilizează numai în scop diagnostic. Gadovist/Gadograf este indicat la adulți și la copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuți la termen) pentru:

- Îmbunătățirea contrastului în IRM cranian și al coloanei vertebrale.
- IRM cu contrast al ficatului sau rinichilor la pacienți cu suspiciune ridicată sau cu dovezi de leziuni focale, pentru a clasifica aceste leziuni ca benigne sau maligne.
- Îmbunătățirea contrastului în angiografia prin rezonanță magnetică (CE-MRA).

Gadovist/Gadograf poate fi utilizat și pentru IRM-ul patologiilor întregului corp. Facilitează vizualizarea structurilor anormale sau a leziunilor și contribuie la diferențierea între țesutul sănătos și cel patologic.

Gadovist și Gadograf conțin gadobutrol ca substanță activă și se administrează numai pe cale intravenoasă.

II. Riscurile asociate medicamentului și activitățile pentru minimizarea sau caracterizarea suplimentară a riscurilor

Riscurile importante asociate Gadovist și Gadograf, împreună cu măsurile de minimizare a acestor riscuri și studiile propuse pentru a afla mai multe despre aceste riscuri, sunt prezentate mai jos:

Măsurile de minimizare a riscurilor identificate pentru produsele farmaceutice pot fi:

- Informații specifice, cum ar fi avertismente, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă, în prospectul din ambalaj și în RCP adresat pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății
- Informații importante pe ambalajul medicamentului
- Dimensiunea ambalajului autorizat – cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure utilizarea corectă a medicamentului

GADOVIST®/GADOGRAF®

(Gadobutrol)

Planul UE de gestionare a riscurilor

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

- Statutul juridic al medicamentului – modul în care un medicament este furnizat pacientului (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate contribui la minimizarea riscurilor asociate acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri de *minimizare a riscurilor de rutină*.

În plus față de aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate în mod continuu și analizate periodic, inclusiv evaluarea PBRER/PSUR, astfel încât să se poată lua măsuri imediate, dacă este necesar. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigență de rutină*.

Dacă nu sunt disponibile încă informații importante care pot afecta utilizarea în siguranță a Gadovist/Gadograf, acestea sunt enumerate în secțiunea „Informații lipsă” de mai jos.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante asociate Gadovist și Gadograf sunt riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a investiga mai amănunțit sau pentru a minimiza riscul, astfel încât produsul farmaceutic să poată fi administrat în siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile identificate sunt preocupări pentru care există dovezi suficiente privind existența unei legături cu utilizarea Gadovist/Gadograf. Riscurile potențiale sunt preocupări pentru care, pe baza datelor disponibile, este posibilă o asociere cu utilizarea acestui medicament, dar această asociere nu a fost stabilită încă și necesită evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informații privind siguranța produsului farmaceutic care lipsesc în prezent și care trebuie colectate (de exemplu, privind utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Tabel Partea VI-1: Rezumatul preocupărilor legate de siguranță

Riscuri importante identificate	• Fibroză sistemică nefrogenă
Riscuri potențiale importante	• Efectele clinice adverse ale acumulării și retenției de gadolinium în creier • Efecte clinice adverse ale acumulării și retenției de gadolinium în organe și în țesuturi, altele decât țesuturile cerebrale
Informații lipsă	• Siguranța utilizării la sarcină și alăptare • Siguranța copiilor • Semnificația clinică a retenției de gadolinium în creier • Semnificația clinică a acumulării de gadolinium în organe și în țesuturi, altele decât țesuturile cerebrale

II.B Rezumatul riscurilor importante**Tabel partea VI-2: Risc important identificat: Fibroză sistemică nefrogenică (NSF)**

Dovezi care corelează riscul cu medicamentul	Fibroza sistemică nefrogenică este o afecțiune fibroasă rară, cu etiologie posibil multifactorială, care apare în principal la pacienți cu afectare renală severă. Este un risc identificat pentru toate GBCA-urile pe baza studiilor non-clinice, pe baza literaturii publicate și pe baza experienței post-comercializare. Bayer a realizat un program non-clinic extins pe șobolani, în cadrul căruia tulburări cutanate similare NSF au fost reproduse numai la șobolani cărora li s-au administrat cele mai mari doze din cel mai puțin stabil GBCA (Omniscan). Bayer a efectuat, de asemenea, studii clinice cu gadobutrol și cu alte GBCA-uri pentru a evalua amploarea riscului de apariție a acestei afecțiuni la pacienți cu funcția renală afectată, iar în urma acestor studii nu s-a raportat niciun caz de NSF asociat cu gadobutrol. Au fost inițiate prompt măsuri de minimizare a riscurilor, care au inclus modificări ale etichetării (de exemplu, recomandarea ca toți pacienții să fie examinați pentru depistarea disfuncției renale, limitarea utilizării repetate și asigurarea înregistrării denumirii produsului și a dozei administrate), programe educaționale și un site web interactiv cu informații. Ca urmare, NSF a încetat practic să mai existe. Datele cumulate din toate sursele sugerează că riscul de a dezvolta NSF după administrarea de GBCA-uri macrociclice, cum ar fi gadobutrolul, este foarte scăzut. Însă, gravitatea evenimentului și mesajele de minimizare a riscurilor incluse în mod obișnuit în etichetă, împreună cu recomandările clinice, justifică menținerea acestuia ca risc important identificat.
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienții cu afectare renală acută sau cronică severă, insuficiență renală acută de orice gravitate cauzată de sindromul hepato-renal sau aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic care primesc agenți de contrast pe bază de Gd sunt considerați a prezenta un risc crescut de NSF. S-a sugerat că dozele mari și/sau repetate de GBCA-uri la aceste populații cu risc pot constitui un factor de risc posibil pentru dezvoltarea NSF. Autoritățile de reglementare, inclusiv Food and Drug Administration (FDA - Administrația pentru alimente și medicamente) și European Medicines Agency (EMA - Agenția Europeană a Medicamentului), au clasificat GBCA-urile comercializate în grupe de risc pe baza stabilității complexe a chelaților de gadolinu. Gadobutrolul (și ceilalți agenți macrociclici) se află în clasa cu cel mai scăzut risc.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> • Secțiunea 4.1 menționează că gadobutrolul trebuie utilizat numai atunci când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu sunt disponibile prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) fără substanță de contrast. • Doza minimă suficientă este recomandată în secțiunea 4.2, iar pentru pacienții cu funcția renală afectată, doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg greutate corporală, nu trebuie administrată mai mult de o doză în timpul unei scanări, iar injecțiile nu trebuie repetate decât dacă intervalul dintre acestea este de cel puțin șapte zile.

GADOVIST®/GADOGRAF®

(Gadobutrol)

Planul UE de gestionare a riscurilor

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

Tabel partea VI-2: Risc important identificat: Fibroză sistemică nefrogenică (NSF)

- Avertismente insistente în secțiunea 4.4 privind populațiile de pacienți cu risc, recomandarea de a confirma funcția renală prin teste de laborator; recomandarea ca dializa imediată să poată fi utilă la pacienții care sunt deja sub dializă.
- Enumerate în secțiunea 4.8.
- Secțiunea 4.9 menționează că gadobutrolul poate fi eliminat prin dializă (fără dovezi că este adecvat pentru prevenirea NSF).
- Secțiunea 6.6: eticheta detașabilă permite urmărirea precisă a substanței de contrast care conține Gd utilizat și a dozei în dosarul medical al pacientului sau introducerea electronică a acestor informații.

Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție

Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor:

Niciuna

BW: Greutatea corporală; GBCA: Substanță de contrast pe bază de gadoliniu; Gd: Gadoliniu; EMA: Agenția Europeană a Medicamentului; FDA: Administrația pentru Alimente și Medicamente; Kg: Kilogram; mmol: Milimol; IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică; NSF: Fibroză sistemică nefrogenică; RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului

Tabel Partea VI-3: Risc potențial important: Efectele clinice adverse ale acumulării și retenției de gadoliniu în creier

Dovezi care corelează riscul cu medicamentul

Studiile non-clinice și clinice au demonstrat că unele cantități mici de gadoliniu/GBCA-uri pot fi detectabile în creier, în special după proceduri CE-IRM multiple, cu doze mari sau efectuate la intervale scurte și în special în cazul agenților liniari multifuncționali. Gadoliniul a fost măsurat în creier la autopsie și necropsie atât la oameni, cât și la animale. Până în prezent, nu s-au confirmat efecte adverse asupra sănătății legate de această constatare. Sursa dovezilor: studii pe animale, literatura științifică și rapoarte de siguranță privind cazuri individuale.

Factori de risc și grupuri de risc

Nu au fost identificate cu certitudine grupuri de risc sau factori de risc. Pacienții care sunt supuși repetat și/sau în doze mari la IRM cu substanță de contrast sunt cei mai expuși riscului. Fenomenul a fost semnalat atât la copii, cât și la adulți. Se poate presupune că pacienții cu boli ale SNC/o barieră hematoencefalică perturbată pot prezenta un risc crescut de pătrundere a gadoliniului în creier, deoarece acesta este mecanismul prin care se obține eficacitatea GBCA în indicațiile SNC. Însă, toate GBCA-urile pătrund în creier prin lichidul cefalorahidian (LCR). Studiile non-clinice sugerează că, deși cantitățile detectate pentru ambele clase de agenți sunt mici, retenția de gadoliniu este mai mare în cazul agenților liniari, comparativ cu agenții macrociclici. Pacienții cu insuficiență renală prezintă o excreție întârziată a GBCA și, prin urmare, pot prezenta un risc crescut pentru o perioadă mai lungă de expunere; Însă, intensitatea crescută a semnalului a fost observată atât la pacienții cu afectarea funcției renale, cât și la cei fără afectarea funcției renale.

GADOVIST®/GADOGRAF®

(Gadobutrol)

Planul UE de gestionare a riscurilor

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

Tabel Partea VI-3: Risc potențial important: Efectele clinice adverse ale acumulării și retenției de gadolinium în creier

Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> - Secțiunea 4.1 menționează că gadobutrolul trebuie utilizat numai atunci când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu sunt disponibile cu IRM fără substanță de contrast. - Doza minimă suficientă este recomandată în secțiunea 4.2. - Secțiunea 6.6: eticheta detașabilă permite urmărirea precisă a substanței de contrast care conține Gd utilizat și a dozei în dosarul medical al pacientului sau introducerea electronică a acestor informații. Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna
Activități suplimentare de farmacovigilență	Activități suplimentare de farmacovigilență^a: Studiul ODYSSEY (în curs de desfășurare)

^a Consultați secțiunea II.C din acest rezumat, pentru o prezentare generală a planului de dezvoltare post-autorizare.

CE-IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast; SNC: Sistemul nervos central; CSF: Lichid cefalorahidian; GBCA: Substanță de contrast pe bază de gadolinium; IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică; RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului

Tabel partea VI-4: Risc potențial important: Efecte clinice adverse ale acumulării și retenției de gadolinium în organe și în țesuturi, altele decât țesuturile cerebrale

Dovezi care corelează riscul cu medicamentul	Au fost raportate cazuri de retenție prelungită neașteptată de gadolinium în organe și în țesuturi, altele decât creierul (de exemplu, în oase), după utilizarea repetată a GBCA, inclusiv gadobutrol. Nu au fost identificați alți factori de risc pentru acest fenomen în afară de utilizarea frecventă și repetată a GBCA. Gadoliniumul a fost măsurat în mod definitiv în diferite organe prin metode științifice, inclusiv ICP-MS; însă, nu s-a confirmat că ar exista efecte adverse asupra sănătății la pacienți cu funcție renală normală. Au fost raportate simptome persistente și niveluri ridicate de gadolinium în testele de laborator la pacienți cu funcție renală normală care au primit GBCA, inclusiv gadobutrol. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate. Surse de dovezi: studii pe animale, literatura științifică și rapoarte individuale privind siguranța (ICSR).
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienții cu afectare renală severă primară (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) sunt considerați a prezenta un risc crescut de NSF (care poate fi asociat cu acumularea și retenția de gadolinium în piele). Se consideră că agenții liniari prezintă un risc mai mare de NSF decât agenții macrociclici. Cantitatea de gadolinium reținută este mai mare în cazul agenților liniari decât în cazul agenților macrociclici. Cele mai mari cantități se observă în cazul agenților liniari neionici Omniscan și OptiMARK. Agenții macrociclici, inclusiv gadobutrolul, au cele mai scăzute concentrații de gadolinium. Nu au fost identificate cu certitudine grupuri de risc sau factori de risc pentru retenția osoasă sau a altor organe. Pacienții care primesc doze mari și/sau repetate de GBCA-uri, în special atunci când acestea sunt administrate la intervale scurte, sunt considerați a

GADOVIST®/GADOGRAF®

(Gadobutrol)

Planul UE de gestionare a riscurilor

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

Tabel partea VI-4: Risc potențial important: Efecte clinice adverse ale acumulării și retenției de gadoliniu în organe și în țesuturi, altele decât țesuturile cerebrale

	prezenta un risc mai mare de acumulare de concentrații mai mari de gadoliniu în organism; însă, nu s-au confirmat efecte adverse asupra sănătății la pacienții respectivi. Bayer continuă să evalueze acest subiect, pentru a verifica dacă anumite populații de pacienți sunt mai susceptibile la efectele acumulării și retenției de gadoliniu în diferite organe ale corpului.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> • Secțiunea 4.1 menționează că gadobutrolul trebuie utilizat numai atunci când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu sunt disponibile cu IRM fără substanță de contrast. • Informațiile din secțiunea 4.2 indică faptul că eliminarea gadobutrolului poate fi întârziată la pacienții cu funcția renală sever afectată. Se recomandă doza minimă suficientă. • Text referitor la NSF în secțiunea 4.4 • Secțiunea 6.6: eticheta detașabilă permite urmărirea precisă a substanței de contrast care conține Gd utilizat și a dozei în dosarul medical al pacientului sau introducerea electronică a acestor informații. Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna
Activități suplimentare de farmacovigilență	Activități suplimentare de farmacovigilență^a: Studiul ODYSSEY (în curs de desfășurare)

^a Consultați secțiunea II.C din acest rezumat, pentru o prezentare generală a planului de dezvoltare post-autorizare.

eGFR: Rata estimată de filtrare glomerulară; Gd: Gadoliniu; GBCA: Substanță de contrast pe bază de gadoliniu; ICP-MS: Spectrometrie de masă cu plasmă cuplată inductiv; ICSR: Raport individual privind siguranța; ml: Mililitru; min: Minute; IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică; m²: Metru pătrat; NSF: Fibroză sistemică nefrogenică, RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului, <: Mai puțin de

GADOVIST®/GADOGRAF®

(Gadobutrol)

Planul UE de gestionare a riscurilor

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

Tabel Partea VI-5: Informații lipsă: Siguranța utilizării în timpul sarcinii și alăptării

Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> • Secțiunea 4.1 menționează că gadobutrolul trebuie utilizat numai atunci când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu sunt disponibile cu IRM fără substanță de contrast. • Doza minimă suficientă este recomandată în secțiunea 4.2. • Secțiunea 4.6 menționează că există date limitate privind femeile gravide. Gd poate traversa placentă. Nu se cunoaște dacă expunerea la Gd este asociată cu efecte adverse asupra fătului. Studiile efectuate pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă la doze mari repetate (inclusă și în secțiunea 5.3). Gadobutrolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este necesar din cauza stării clinice a pacientei. În cazul alăptării, nu se anticipează efecte asupra sugarului (excreție redusă în lapte și absorbție intestinală slabă), iar continuarea sau întreruperea alăptării pentru o perioadă de 24 de ore după administrare trebuie să fie la latitudinea medicului și a mamei care alăptează. Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna
-----------------------------------	---

IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică; RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului

Tabel Partea VI-6: Informații lipsă: Siguranța copiilor

Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> • Secțiunea 4.2 și secțiunea 4.4 menționează că, datorită funcției renale imature la nou-născuții cu vârsta de până la patru săptămâni și la sugarii cu vârsta de până la un an, gadobutrolul trebuie utilizat la acești pacienți numai după o evaluare atentă. În secțiunea 4.2, se precizează că doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg greutate corporală. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei scanări, iar din cauza lipsei de informații privind administrarea repetată, injecțiile nu trebuie repetate decât dacă intervalul este de cel puțin șapte zile. • Secțiunea 6.6: Eticheta detașabilă permite urmărirea precisă a substanței de contrast care conține Gd utilizat și a dozei administrate în dosarul medical al pacientului sau introducerea electronică a acestor informații. Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna
-----------------------------------	---

BW: Greutate corporală; Gd: Gadolinu; kg: Kilogram; mmol: Milimol; RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului

GADOVIST®/GADOGRAF®

(Gadobutrol)

Planul UE de gestionare a riscurilor

Partea a VI-a: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor (PGR)

Tabel Partea VI-7: Informații lipsă: Semnificația clinică a retenției de gadolinium în creier

Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> - Secțiunea 4.1 menționează că gadobutrolul trebuie utilizat numai atunci când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu sunt disponibile cu IRM fără substanță de contrast - Doza minimă suficientă este recomandată în secțiunea 4.2 - Secțiunea 6.6: eticheta detașabilă permite urmărirea precisă a substanței de contrast care conține Gd utilizat și a dozei în dosarul medical al pacientului sau introducerea electronică a acestor informații. Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție
Activități suplimentare de farmacovigilență	Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna Activități suplimentare de farmacovigilență^a: Studiul ODYSSEY (în curs de desfășurare)

^a Consultați secțiunea II.C din acest rezumat, pentru o prezentare generală a planului de dezvoltare post-autorizare.

Gd: Gadolinium; IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică; RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului

Tabel Partea VI-8: Informații lipsă: Semnificația clinică a acumulării de gadolinium în organe și în țesuturi, altele decât țesuturile cerebrale

Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de minimizare a riscurilor de rutină: <u>Text în RCP:</u> - Secțiunea 4.1 menționează că gadobutrolul trebuie utilizat numai atunci când informațiile diagnostice sunt esențiale și nu sunt disponibile cu IRM fără substanță de contrast - Informațiile din secțiunea 4.2 indică faptul că eliminarea gadobutrolului poate fi întârziată la pacienții cu funcția renală sever afectată. Se recomandă doza minimă suficientă. - Text referitor la NSF în secțiunea 4.4 - Secțiunea 6.6: Eticheta detașabilă permite urmărirea precisă a substanței de contrast care conține Gd utilizat și a dozei din dosarul medical al pacientului sau introducerea electronică a acestor informații. Medicamente eliberate numai pe bază de prescripție
Activități suplimentare de farmacovigilență	Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Niciuna Activități suplimentare de farmacovigilență^a: Studiul ODYSSEY (în curs de desfășurare)

^a Consultați secțiunea II.C din acest rezumat, pentru o prezentare generală a planului de dezvoltare post-autorizare.

Gd: Gadolinium; IRM: Imagistica prin rezonanță magnetică; NSF: Fibroză sistemică nefrogenică; RCP: Rezumatul caracteristicilor produsului

II.C Planul de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii care constituie condiții pentru autorizarea comercializării

Nu există studii care să constituie condiții pentru autorizarea de introducere pe piață sau obligații specifice pentru Gadovist/Gadograf.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

În cadrul planului de dezvoltare post-autorizare, riscul potențial de acumulare și de retenție a gadoliniului în creier și în organism, precum și semnificația clinică necunoscută a acestuia, continuă să fie explorate în următorul studiu de categorie 3, aflat în curs de desfășurare:

- Denumire scurtă a studiului: ODYSSEY (Studiu nr.: 20405)
Scopul studiului: Evaluarea prospectivă a efectului potențial al expunerii repetate la un GBCA liniar sau macrociclic asupra modificărilor funcțiilor motorii și cognitive între momentul inițial și al cincilea an la adulți normali din punct de vedere neurologic comparativ cu un grup de control similar, neexpus la GBCA.
- Prima vizită a primului pacient: 24 MAR 2021. Ultima vizită a ultimului pacient: 31 DEC 2028 (prevăzut). Pacienții vor fi monitorizați pe o perioadă de cinci ani. Durata studiului este estimată la nouă ani.