

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktów:
Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum® (*Acidum gadotericum*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®. Plan zarządzania ryzykiem szczegółowo opisuje ważne ryzyka związane ze stosowaniem Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®, sposoby minimalizacji tych ryzyk oraz możliwości uzyskania bardziej wyczerpujących informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych ze stosowaniem produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum® powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w kolejnych aktualizacjach planu zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®.

Charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum® oraz ulotki dołączane do opakowań tych produktów zawierają niezbędne dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, informacje na temat sposobów stosowania Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkty lecznicze Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum® zarejestrowane do stosowania we wskazaniach:

Wzmocnienie kontrastu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego w celu lepszej wizualizacji/obrysowania:

- uszkodzeń mózgu, kręgosłupa i otaczających tkanek,
- uszkodzeń wątroby, nerek, trzustki, miednicy, płuc, serca, piersi i układu mięśniowo-szkieletowego u dorosłych i dzieci (0-18 lat).

Oraz tylko u dorosłych:

Wzmocnienie kontrastu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego w celu lepszej wizualizacji/obrysowania:

- zmian lub zwężeń tętnic innych niż wieńcowe (angiografia MRI (rezonans magnetyczny)).

(patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań).

Produkt zawiera kwas gadoterowy jako substancję czynną i jest podawany wyłącznie dożylnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum® łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zawarte w ulotce dla pacjenta i ChPL przeznaczonych dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia umieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku - ilość leku w opakowaniu dobierana jest w taki sposób, aby zapewnić prawidłowe użycie leku;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. na receptę lub bez) może zminimalizować ryzyka związane z ich stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®, ich uzupełnieniem są *dodatkowe środki minimalizacji ryzyka* wymienione poniżej, w punkcie dotyczącym istotnych ryzyk.

W uzupełnieniu do tych działań, w sposób ciągły gromadzone są i regularnie analizowane informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby można było podjąć natychmiastowe działania. Środki te stanowią *rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

Jeżeli ważne informacje, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®, nie są jeszcze dostępne, zostaną one wymienione w punkcie „brakujące informacje” poniżej.

II.A Lista istotnych ryzyk i brakujące informacje

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum® to ryzyka, które wymagające podjęcia szczególnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, tak aby możliwe było bezpieczne podawanie produktu leczniczego. Istotne ryzyka można podzielić na zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których istnieje wystarczający dowód na zależność ryzyka ze stosowaniem produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w przypadku których na podstawie dostępnych danych możliwe jest powiązanie zagrożenia ze stosowaniem danego leku, ale powiązanie to nie zostało jeszcze stwierdzone i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, które aktualnie nie są jeszcze dostępne i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. Dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych ryzyk i brakujące informacje

Istotne zidentyfikowane ryzyka	Nerkopochodne włóknienie układowe.
Istotne potencjalne ryzyka	- Kliniczne działania niepożądane związane z akumulacją gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu. - Kliniczne działania niepożądane związane z akumulacją i odkładaniem gadolinu w mózgu.
Brakujące informacje	- Znaczenie kliniczne akumulacji gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu. - Znaczenie kliniczne odkładania się gadolinu w mózgu. - Bezpieczeństwo w czasie ciąży i podczas laktacji.

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Nerkopochodne włóknienie układowe (NSF)

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia

NSF jest chorobą zgłaszaną wyłącznie u pacjentów z niewydolnością nerek, którym podawano GBCA. Diagnoza opiera się na wynikach klinicznych i anatomicznych, które muszą zostać ocenione przez specjalistów. Nie wszystkie GBCA mają taką samą skłonność do wywoływania NSF, w związku z czym na podstawie ich właściwości termodynamicznych i kinetycznych naukowa grupa doradcza CHMP ds. diagnostyki dokonała klasyfikacji GBCA odpowiednio do ryzyka wywołania NSF. Kwas gadoterowy należy do grupy najniższego ryzyka i na dzień zamknięcia okresu zbierania danych (DLP) do niniejszego Planu zarządzania ryzykiem nie zgłoszono żadnego wykluczającego inne przyczyny przypadku NSF, który byłby potwierdzony przez międzynarodowych specjalistów.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka

NSF po ekspozycji na GBCA opisano jedynie u pacjentów z umiarkowaną, ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek. Grupy ryzyka według wytycznych ESUR (2018) to:
Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka:
- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, szczególnie przy $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
- Pacjenci dializowani.
Pacjenci z grupy niższego ryzyka:

	- Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) 3 (GFR=30-59 ml/min). - Dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na niedojrzałą czynność nerek. - Pacjentki w ciąży. Wobec braku specyficznych informacji rozsądne wydaje się podawanie produktu pacjentkom w ciąży, niezależnie od ich czynności nerek, zgodnie z zasadami obowiązującymi dla dzieci w wieku poniżej 1 roku, aby chronić płód. Czynniki permissywne przypuszczalnie związane z rozwojem NSF u pacjentów z grupy ryzyka: Czynniki związane z pacjentem: - Pacjenci ze stanem nadkrzepliwości i/lub zakrzepicą i/lub uszkodzeniem śródbłonna. - Pacjenci z ciężką infekcją. - Pacjenci z kwasicą metaboliczną (kontrowersyjne w literaturze). - Pacjenci otrzymujący jednocześnie dożylnie żelazo. - Pacjenci leczeni erytropoetyną (EPO) (jej rola pozostaje nieznana). Czynniki związane ze środkiem kontrastowym: - Wysokie skumulowane dawki kompleksów gadolinowych. Wielokrotne wstrzyknięcia kompleksów gadolinowych.
Środki minimalizujące ryzyko	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Ryzyko to zostało wystarczająco uwzględnione poprzez odpowiednie sformułowania w używanych w UE ChPL i ulotce informacyjnej dla pacjenta dla Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum ® zawarte odpowiednio w punktach: • ChPL - punkty 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 i 4.9. • Ulotka informacyjna dla pacjenta - punkty 2 i 4. Identyfikowalność podawanego produktu: etykiety Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum ® (na fiolkach i strzykawkach) posiadają odklejaną etykietę identyfikacyjną (z nazwą produktu i numerem serii), którą można przykleić do dokumentacji pacjenta. Jest to opisane w: • ChPL - punkt 6.6. • Ulotka informacyjna dla pacjenta - punkt 6. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

	Brak.
--	-------

Istotne potencjalne ryzyko: Kliniczne działania niepożądane związane z akumulacją gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Najbardziej rozpowszechnioną hipotezą jest to, że dysocjacja chelatu prowadzi do powstania nierozpuszczalnych soli Gd^{3+} lub rozpuszczalnych Gd^{3+} związanych z białkami, peptydami lub glikozaminoglikanami, które rozprzestrzeniają się w organizmie. Jednakże dysocjacja zależy od stabilności produktu, która jest różna dla poszczególnych GBCA, a kwas gadoterowy jest wśród nich najbardziej stabilny. W przypadku kwasu gadoterowego nie ma dowodów na takie działanie, pozostaje to zatem potencjalnym ryzykiem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	- Niewydolność nerek (obniżona eliminacja). - Pacjenci podatni na wielokrotne wstrzyknięcia GBCA w celu diagnozowania i monitorowania choroby.
Środki minimalizujące ryzyko	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Ryzyko to zostało wystarczająco uwzględnione poprzez odpowiednie sformułowania w używanej w UE ChPL dla Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®, zawarte w punktach: • ChPL - punkty 4.1 i 4.2. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Publikowanie i rozpowszechnianie informacji przeznaczonych bezpośrednio dla pracowników służby zdrowia (DHPC) w krajach europejskich, w których dystrybuowane są GBCA.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	- Badanie ODYSSEY (DGD-044-065) / w toku. W części II.C niniejszego streszczenia znajduje się przegląd planu rozwoju po wydaniu pozwolenia.

Istotne potencjalne ryzyko: Kliniczne działania niepożądane związane z akumulacją i odkładaniem gadolinu w mózgu

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia

Akumulacja i odkładanie to terminy powszechnie stosowane do opisu chemicznej dysocjacji Gd^{3+} od ligandu, jego późniejszej interakcji ze związkami biologicznymi i jego sekwestracji przez tkanki. Kilka badań, w tym pośmiertne biopsje mózgu, wykazało obecność Gd^{3+} w mózgu z GBCA innymi niż kwas gadoterowy, który jest wśród nich najbardziej stabilny. W przypadku kwasu gadoterowego nie ma dowodów na takie działanie, pozostaje to zatem potencjalnym ryzykiem.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka

- Niewydolność nerek (obniżona eliminacja).
- Noworodki (niedojrzałość bariery krew-mózg).
- Pacjenci z ryzykiem zaburzenia bariery krew-mózg: pacjenci w podeszłym wieku, radioterapia mózgu.
- Pacjenci podatni na wielokrotne wstrzyknięcia GBCA w celu diagnozowania i monitorowania choroby.
 - o Nowotwory mózgu pierwotne i wtórne.
 - o Nowotwory głowy i szyi.
 - o Kobiety zagrożone rakiem piersi.
 - o Rak prostaty.
 - o Choroba Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze.
 - o Stwardnienie rozsiane.
 - o Choroba Crohna.
 - o AIDS.
 - o Marskość wątroby.
 - o Choroby kostno-stawowe.
 - o Przewlekły ból dolnej części pleców.

Środki minimalizujące ryzyko

Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:

Ryzyko to zostało wystarczająco uwzględnione poprzez odpowiednie sformułowania w używanych w UE ChPL i ulotce informacyjnej dla pacjenta, zawarte odpowiednio w punktach:

- ChPL - punkty **4.1** i **4.2**.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

Publikowanie i rozpowszechnianie informacji przeznaczonych bezpośrednio dla pracowników służby zdrowia (DHPC) w krajach europejskich, w których dystrybuowane są GBCA.

Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad

- Badanie ODYSSEY (DGD-044-065) / w toku.

	Plan zarządzania ryzykiem dla produktów Dotarem[®], Dotarem multidose[®] i Acidum gadotericum (Acidum gadotericum) Sierpień 2023	Strona: 7/9
---	--	--------------------

bezpieczeństwem farmakoterapii	W części II.C niniejszego streszczenia znajduje się przegląd planu rozwoju po wydaniu pozwolenia.
---	--

Brakujące informacje: Znaczenie kliniczne akumulacji gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu

Środki minimalizujące ryzyko

Rutynowy środek minimalizacji ryzyka:

Ryzyko to zostało wystarczająco uwzględnione poprzez odpowiednie sformułowania w używanych w UE ChPL i ulotce informacyjnej dla pacjenta, zawarte odpowiednio w punktach:

- ChPL - punkty **4.1 i 4.2.**

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

Publikowanie i rozpowszechnianie informacji przeznaczonych bezpośrednio dla pracowników służby zdrowia (DHPC) w krajach europejskich, w których dystrybuowane są GBCA.

Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii

- Badanie ODYSSEY (DGD-044-065) / w toku.

W części II.C niniejszego streszczenia znajduje się przegląd planu rozwoju po wydaniu pozwolenia.

- **Brakujące informacje:** Znaczenie kliniczne odkładania się gadolinu w mózgu.

Środki minimalizujące ryzyko

Rutynowy środek minimalizacji ryzyka:

Ryzyko to zostało wystarczająco uwzględnione poprzez odpowiednie sformułowania w używanych w UE ChPL i ulotce informacyjnej dla pacjenta, zawarte odpowiednio w punktach:

- ChPL - punkty **4.1 i 4.2.**

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

Publikowanie i rozpowszechnianie informacji przeznaczonych bezpośrednio dla pracowników służby zdrowia (DHPC) w krajach europejskich, w których dystrybuowane są GBCA.

Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii

- Badanie ODYSSEY (DGD-044-065) / w toku.

W części II.C niniejszego streszczenia znajduje się przegląd planu rozwoju po wydaniu pozwolenia.

Brakujące informacje: Bezpieczeństwo w czasie ciąży i podczas laktacji.	
Środki minimalizujące ryzyko	Rutynowy środek minimalizacji ryzyka: Ryzyko to zostało wystarczająco uwzględnione poprzez odpowiednie sformułowania w używanych w UE ChPL i ulotce informacyjnej dla pacjenta, zawarte odpowiednio w punktach: • ChPL - punkty 4.6 i 5.3. • Ulotka informacyjna dla pacjenta - punkt 2. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak.

II.C Plan rozwoju po wydaniu pozwolenia

II.C.1 Badania warunkujące wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie ma badań, które stanowiłyby warunek wydania pozwolenia na dopuszczenia do obrotu, lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktów leczniczych Dotarem®, Dotarem multidose® i Acidum gadotericum®.

II.C.2 Inne badania uwzględnione w planie rozwoju po wydaniu pozwolenia

Badania kliniczne:

Badanie ODYSSEY (DGD-044-065): Celem tego badania jest ocena potencjalnego wpływu długotrwałej retencji Gd na funkcje neurologiczne u osób otrzymujących wielokrotnie podawane GBCA oraz umożliwienie identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych związanych z tą akumulacją.

Badania niekliniczne:

Nie dotyczy.