

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu DOTAREM przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ponieważ Dotarem® nie jest produktem leczniczym, ale środkiem diagnostycznym stosowanym w obrazowaniu wielu narządów, punkt ten nie ma zastosowania.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Dotarem® stosuje się w celu zwiększenia kontrastu obrazów uzyskanych podczas badań rezonansem magnetycznym (MRI). Takie zwiększenie kontrastu poprawia dokładność badania niektórych obszarów ciała.

Dotarem® stosowany jest w celu wzmocnienia kontrastu obrazowania rezonansu magnetycznego w celu lepszego zobrazowania i określenia granic:

- zmian patologicznych w obrębie mózgu, kręgosłupa i otaczających tkanek;
- zmian patologicznych w obrębie wątroby, nerek, trzustki, miednicy, płuc, serca, piersi i układu mięśniowo-szkieletowego;
- zmian patologicznych i zwężeń (stenozy) w tętnicach innych niż wieńcowe (wyłącznie u dorosłych).

Dotarem® jest stosowany od dłuższego czasu w procedurach MRI u różnorodnych pacjentów (obu płci, poczynając od dzieci, a kończąc na pacjentach w podeszłym wieku). Skuteczność i profil bezpieczeństwa produktu Dotarem® wykazano w 50 badaniach klinicznych obejmujących 2822 pacjentów oraz w 10 badaniach wykonanych po wprowadzeniu produktu Dotarem® do obrotu. Badania te objęły ponad 180 000 pacjentów.

Oprócz badań klinicznych wykonanych przed wprowadzeniem produktu Dotarem® do obrotu, skuteczność tego leku została ponownie potwierdzona w badaniach przeprowadzonych ostatnio, w tym badaniach w Niemczech i Japonii.

W badaniu przeprowadzonym w Niemczech zastosowanie produktu Dotarem® umożliwiło postawienie diagnozy u niemal wszystkich pacjentów (99,7%), i była ona równie właściwa u mężczyzn, jak i u kobiet. Jednakże jakość obrazów wykonanych przy użyciu produktu Dotarem® spadała wraz ze zwiększeniem masy ciała pacjentów (mierzonej wskaźnikiem masy ciała, ang. body mass index – BMI). Inne przyczyny słabej jakości obrazów, poza problemami technicznymi, obejmowały poruszanie się pacjentów podczas badania lub posiadanie przez pacjentów metalowych przedmiotów w organizmie.

W badaniu w Japonii lekarze uznali Dotarem® za „bardzo skuteczny” lub „skuteczny” dla większości pacjentów (odpowiednio 1075 (31,4%) i 2335 (68,1%) przypadków, w sumie 3426 przypadków). Tak więc ogólna skuteczność była podobna do wyników uzyskanych w badaniach prowadzonych przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Skuteczność produktu Dotarem® jako środka wzmacniającego kontrast w zarejestrowanych wskazaniach została odpowiednio sprawdzona w zakończonym programie badań klinicznych, i żadne dodatkowe porejestacyjne badania skuteczności (ang. Post-Authorisation Efficacy Study – PAES) nie są wymagane na poparcie stosowania produktu Dotarem® zgodnie z opisem podanym w zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nerkopochodne włóknienie układowe (ang. Nephrogenic Systemic Fibrosis – NSF)	NSF jest rzadkim i ciężkim zespołem objawów, który polega na gromadzeniu się tkanki łącznej w skórze, stawach, oczach i narządach wewnętrznych. W konsekwencji może to doprowadzić do skrócenia mięśni i unieruchomienia stawów, a w niektórych przypadkach do niemożności chodzenia. Skóra staje się pogrubiona, o drzewiastej teksturze, co rozpoczyna się na nogach i rękach, czasem obejmuje tułów, ale nigdy nie rozprzestrzenia się na twarz. W dalszej kolejności mogą zostać zaatakowane inne narządy, w tym płuca, wątroba, mięśnie oraz serce, co w niektórych przypadkach prowadzi do zgonu. NSF występuje jako skutek działania środków kontrastowych zawierających gadolin (ang. Gadolinium Based Contrast Agents – GBCAs) stosowanych do obrazowania rezonansu magnetycznego. W zasadzie NSF nigdy nie występuje u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale jest obserwowane u około	Można zapobiec wystąpieniu NSF poprzez unikanie stosowania GBCA u pacjentów z niewydolnością nerek. Dlatego przed podaniem kwasu gadoterynowego pacjenci powinni być zbadani pod kątem niewydolności nerek. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku. Ryzyko wystąpienia NSF jest również wyższe w niektórych grupach pacjentów, takich jak pacjenci w okresie okołoperacyjnym przeszczepienia wątroby oraz z niedojrzałą czynnością nerek (dzieci w wieku poniżej 1 roku życia). Korzyści z obrazowania wzmocnionego GBCA wciąż mogą przewyższać ryzyko nawet u niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Hemodializa zastosowana krótko po podaniu kwasu gadoterynowego może ułatwić jego eliminację z organizmu u pacjentów, którzy są już dializowani. Nie ma dowodów wskazujących na zasadność rozpoczynania hemodializy w ramach profilaktyki lub leczenia NSF

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>0,4% pacjentów długotrwale poddawanych hemodializom oraz u prawie 10% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy nie są dializowani.</p> <p>Istnieją różne kategorie ryzyka wystąpienia NSF związanego ze stosowaniem środków kontrastowych zawierających gadolin (GBCAs): wysokie, średnie i niskie. Kwas gadoterynowy uważany jest za GBCA niskiego ryzyka.</p>	<p>u pacjentów, którzy aktualnie nie są poddawani hemodializie.</p>
Drgawki	<p>U pacjentów z niskim progiem pobudliwości drgawkowej po wstrzyknięciu produktu Dotarem® może wystąpić ryzyko drgawek.</p> <p>Jednak ryzyko to jest bardzo rzadkie i może być zmniejszone poprzez właściwe przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z padaczką.</p>	<p>U pacjentów z niskim progiem pobudliwości drgawkowej, podczas obrazowania wstrzykiwanym produktem Dotarem® należy zastosować środki zapobiegawcze, np. dokładne monitorowanie oraz dostęp do wszelkiego sprzętu i leków niezbędnych do postępowania w razie drgawek, które mogą wystąpić.</p>
Anafilaksja	<p>Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje zagrażające życiu. Reakcje nadwrażliwości mogą być typu uczuleniowego (w ciężkich przypadkach opisywane jako reakcje anafilaktyczne) lub nieuczuleniowego. Mogą to być zarówno reakcje natychmiastowe (występujące w ciągu mniej niż 60 minut) lub późne (do 7 dni). Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić natychmiast i mogą prowadzić do zgonu. Reakcje takie są niezależne od dawki, mogą wystąpić nawet po podaniu</p>	<p>Przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek środka kontrastowego należy przeprowadzić z pacjentem wywiad pod kątem uczuleń (np. uczulenie na owoce morza, katar sienny, pokrzywka), wrażliwości na środki kontrastowe i astmy oskrzelowej. U pacjentów z takimi stanami można rozważyć premedykację z użyciem środków przeciwhistaminowych i/lub glikokortykosteroidów. Podczas badania konieczny jest nadzór lekarza. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>pierwszej dawki produktu i są często nieprzewidywalne. Jak wiadomo z doświadczenia w stosowaniu środków kontrastowych zawierających jod, reakcje nadwrażliwości mogą być nasilone u pacjentów stosujących beta-adrenolityki, a zwłaszcza u pacjentów z astmą oskrzelową. Pacjenci tacy mogą nie reagować na standardowe leczenie reakcji nadwrażliwości przy użyciu agonistów receptorów beta.</p>	<p>podawanie środka kontrastowego i, w razie potrzeby, wdrożyć odpowiednie leczenie. Odpowiednie leki, rurka dotchawicza i respirator powinny być bezpośrednio dostępne i gotowe do użycia.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<ul style="list-style-type: none"> - Akumulacja (nagromadzenie) i retencja (zatrzymywanie) gadolinu w mózgu - Akumulacja (nagromadzenie) gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu 	<p>Środki kontrastowe zawierające gadolin (ang. Gadolinium Based Contrast Agents – GBCAs) są na ogół całkowicie wydalone z organizmu z moczem w ciągu kilku godzin. Jednak kilka artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych sugeruje, że gadolin gromadzi się (akumuluje) w skórze, kościach oraz w niektórych regionach mózgu (gałce błędej i jądrze zębatym) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących GBCAs w podaniach wielokrotnych. Do tej pory stwierdza się, że nagromadzenie zależy od podawanego środka GBCA i stanu nerek pacjentów.</p>

Brakujące informacje

Brakujące informacje	Dostępne informacje
<p>Stosowanie produktu Dotarem® podczas ciąży</p>	<p>Biorąc pod uwagę, że Dotarem® nie ma działania teratogennego u zwierząt, działanie embriotoksyczne czy teratogenne produktu Dotarem® u ludzi jest mało prawdopodobne. Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego poświęconego kobietom w ciąży. Dane z około 150 dotychczasowych raportów sporządzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczących narażenia podczas ciąży, nie wskazują na istnienie zagrożenia dla bezpieczeństwa. Wrodzona anomalia/wada wrodzona i negatywne rezultaty ciąży były rzadko obserwowane po ekspozycji na GBCA. Duża liczba ciąży była donoszona do terminu, w którym urodziły się</p>

Brakujące informacje	Dostępne informacje
	zdrowe dzieci (bez wad wrodzonych). Jednakże nie ma wystarczających danych o narażonych kobietach w ciąży, aby właściwie ocenić, czy jest to potencjalne ryzyko dla ludzi. Ryzyko oceniono jako małe, ale nie można było go wykluczyć. Dlatego, jeśli to możliwe, należy unikać podawania środków zwiększających kontrast zawierających gadolin (GBCA), chociaż w niektórych przypadkach korzyści mogą przewyższyć ryzyko.
<ul style="list-style-type: none">- Znaczenie kliniczne retencji (zatrzymywania) gadolinu w mózgu- Znaczenie kliniczne akumulowania się gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu	Kilka artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych sugeruje, że gadolin gromadzi się (akumuluje) w skórze, kościach oraz w niektórych regionach mózgu (gałce bladej i jądrze zębatym) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących GBCAs w podaniach wielokrotnych. Jednakże nie wiadomo, jakie są skutki odkładania się gadolinu. Testy kliniczne badające akumulację gadolinu w kościach, mózgu i innych narządach/tkankach oraz kliniczne konsekwencje tego zjawiska są obecnie w toku.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Każdy lek posiada Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która zawiera szczegóły dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizowania przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja w/w ChPL dostępna jest w postaci ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tych dokumentach stanowią rutynowe środki zmniejszania ryzyka.

Nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka odnoszących się do tego produktu leczniczego.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**Lista badań w przewidywanym planie rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Badanie/działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa /skuteczności	Status	Data złożenia raportu cząstkowego lub końcowego (planowana lub aktualna)
<p>Badanie BONE (DGD-44-056):</p> <p>Rozpoznawcza ocena potencjału długoterminowej akumulacji gadolinu w kościach u pacjentów, którzy otrzymali środki kontrastowe z gadolinem, w oparciu o historię choroby</p>	<p>- Ocena potencjału długoterminowej akumulacji gadolinu w kościach u pacjentów, którzy otrzymali środek kontrastowy z gadolinem</p> <p>- Prospektywne zbadanie potencjału długoterminowej akumulacji gadolinu w tkance kostnej u pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę GBCA lub wiele dawek tego samego GBCA, z ciężką lub umiarkowaną niewydolnością nerek lub prawidłową czynnością nerek w momencie wstrzyknięcia GBCA.</p>	<p>Akumulacja gadolinu w narządach/ tkankach, w tym efekt długotrwały</p>	<p>Rozpoczęte</p>	<p>2016 r.</p>
<p>Badanie Kobe Joint (Badanie prospektywne wspólne w Japonii)</p>	<p>- Pomiary gadolinu w resekcji kości metodą ICP-MS, w celu ustalenia odkładania się gadolinu w tkance kostnej u pacjentów po podaniu środka kontrastowego z gadolinem, oparte zarówno na makrocyclicznych (Gd-DOTA) lub liniowych (Gd-DTPA-BMA) chelatach, przy standardowej dawce klinicznej oraz w celu oceny potencjalnej korelacji z czynnością nerek (eGFR).</p>	<p>Akumulacja gadolinu w narządach/ tkankach, w tym efekt długotrwały</p>	<p>Rozpoczęte</p>	<p>2016 r.</p>

Badanie/działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa /skuteczności	Status	Data złożenia raportu częściowego lub końcowego (planowana lub aktualna)
<p>Badanie NSsaFe (DGD-55-003):</p> <p>Badanie obserwacyjne nad występowaniem NSF u pacjentów o zaburzonej czynności nerek po podaniu produktu Dotarem® podczas 2-letniej obserwacji</p>	<p>- Podstawowy: Aby oszacować częstość występowania NSF u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek po podaniu produktu Dotarem</p> <p>- Drugorzędny: Aby zebrać dużą ilość danych dotyczących ogólnego profilu bezpieczeństwa produktu DOTAREM®, wskazania do MRI oraz warunków stosowania/podawania produktu w tej konkretnej populacji pacjentów.</p>	NSF	Rozpoczęte	2018 r.
<p>Pr Roberts, Charleston, USA.</p> <p>Potencjał retencji (zatrzymywania) gadolinu w mózgu</p>	<p>Poszukiwanie korelacji między liczbą wcześniejszych podań GBCA i wysokiej intensywności sygnału (SI) w mózgu u pacjentów, którzy otrzymali Magnevist (n = 15) lub Dotarem (n = 15).</p>	Retencja gadolinu w mózgu	Rozpoczęte	Pierwsze wyniki w 2016 r.
<p>Pr Roberts, Charleston, USA.</p> <p>Potencjał retencji (zatrzymywania) gadolinu w organach/tkankach innych niż mózg</p>	<p>W celu określenia stężenia gadolinu w tkance kostnej czaszki u dzieci wymagających kraniotomii oraz po otrzymaniu produktów Magnevist® lub Dotarem®.</p>	Retencja gadolinu w narządach/tkankach innych niż mózg	Rozpoczęte	Pierwsze wyniki w 2016 r.

Badanie/działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa /skuteczności	Status	Data złożenia raportu częściowego lub końcowego (planowana lub aktualna)
Pr A. Towbin, Cincinnati, USA. Potencjał retencji (zatrzymywania) gadolinu w mózgu oraz w organach/tkankach innych niż mózg	Określenie, czy istnieje związek między przedkontrastowym T1-zależnym natężeniem sygnału i czasem eliminacji całkowitej dawki gadolinu dla różnych środków GBCA. Określenie wzorców potencjalnego osadzania się (wynioskowane przez zwiększenie sygnału T1) w mózgu i reszcie ciała (zawał przegrody, wątroba, śledziona, trzustka, nerki, mięśnie szkieletowe, kości) dla różnych GBCAs.	Retencja gadolinu w mózgu i innych narządach/tkankach	Rozpoczęte	Pierwsze wyniki w 2016 r.
Pr Houston, Dundee, Wielka Brytania	Wykrywanie hipersygnatów w mózgu pacjentów z różnymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego, którzy otrzymali kilka środków GBCA, w tym Dotarem®.	Retencja gadolinu w mózgu	Rozpoczęte	Koniec 2016 r.
Pr Cotton, Lyon, Francja Wykrywanie hipersygnatów u pacjentów z chorobami ośrodkowego układu nerwowego.	Wykrywanie hipersygnatów w mózgu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymali kilka środków GBCA, w tym Dotarem®.	Retencja gadolinu w mózgu	Planowane	Pierwsze wyniki w połowie 2017 r.

Badanie/działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa /skuteczności	Status	Data złożenia raportu cząstkowego lub końcowego (planowana lub aktualna)
<p>Badanie niekliniczne:</p> <p>Analiza specjacji gadolinu w mózgu, zwłaszcza w obszarach związanych z hipersygnalami T1.</p>	<p>Różne techniki bioanalityczne zostaną wykorzystane do określenia charakteru i stężenia depozytów gadolinu, będących następstwem wielokrotnego podawania środków GBCA szczurom.</p>	<p>Retencja gadolinu w mózgu</p>	<p>planowane</p>	
<p>Badanie niekliniczne:</p> <p>Zbadanie długoterminowej kinetyki depozytów gadolinu w mózgu szczurów.</p>	<p>Zbadanie długoterminowego odkładania się gadolinu z podań wielokrotnych środków GBCA należących do wszystkich kategorii molekularnych. 5-miesięczna obserwacja (MRI w 4.7T i całkowite stężenie gadolinu w odpowiednich strukturach mózgu).</p>	<p>Retencja gadolinu w mózgu</p>	<p>Planowane</p>	
<p>Badanie niekliniczne:</p> <p>Charakter depozytów gadolinu w różnych substrukturach mózgu.</p>	<p>Zbadanie i opisanie rodzaju depozytów gadolinu w różnych substrukturach mózgu. Technika: elektronowy mikroskop transmisyjny i charakterystyka spektroskopii gadolinu i innych metali w mózgu szczurów przewlekle leczonych wszystkimi kategoriami GBCA; dogłębne badanie histopatologiczne.</p>	<p>Retencja gadolinu w mózgu</p>	<p>Planowane</p>	
<p>Zbadanie potencjalnej</p>	<p>Zbadanie neuro-zachowań u szczurów przewlekle</p>	<p>Kliniczne znaczenie</p>	<p>Planowane</p>	

Badanie/działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa /skuteczności	Status	Data złożenia raportu częściowego lub końcowego (planowana lub aktualna)
neurotoksyczności nagromadzonych środków GBCA.	leczonych różnymi środkami GBCA (w różnych punktach czasowych).	retencji gadolinu w mózgu		
Zbadanie potencjalnej neurotoksyczności nagromadzonych środków GBCA.	Zbadanie potencjalnej neurotoksyczności nagromadzonych środków GBCA z badań mikrodializacyjnych.	Kliniczne znaczenie retencji gadolinu w mózgu	Planowane	

Badania, które są warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Badanie BONE (DGD-44-056) jest warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym:

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1	2007 r.		Utworzenie
2	29 lipca 2009 r.	Dodanie NSF jako potencjalne zagrożenie.	Złożenie zgodnie z wymaganiami dla procedury referalu UE dotyczącego NSF i populacji, u których występuje ryzyko tej choroby (referal z Artykułu 31 Dyrektywy 2001/83/KE z późn. zmianami)
3	12 listopada 2009 r.	Zmiana NSF z potencjalnego zagrożenia na zidentyfikowane ryzyko, dodanie akumulacji gadolinu w tkankach jako istotne brakujące informacje.	Rewizja na żądanie w związku z ww. referalem.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
4	23 lutego 2011 r.		Ogólna aktualizacja, w tym raportów bezpieczeństwa pojedynczych przypadków NSF, streszczeniu badania dotyczącego akumulacji gadolinu w tkankach.
5	29 sierpnia 2011 r.		Ogólna aktualizacja, w tym raportów bezpieczeństwa pojedynczych przypadków NSF.
6	5 września 2012 r.		Ogólna aktualizacja, w tym raportów bezpieczeństwa pojedynczych przypadków NSF, włączenie wszystkich informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz nowego formatu RMP.
7	04 stycznia 2013 r.	Usunięcie reakcji anafilaktycznej jako informacji dotyczącej bezpieczeństwa.	Aktualizacja, w tym zmiana specyfikacji bezpieczeństwa.
8	15 stycznia 2014 r.	Dodanie drgawek jako istotnego potencjalnego zagrożenia. Zmiana informacji dotyczących bezpieczeństwa odnośnie teratogenności z istotnego zidentyfikowanego ryzyka na istotne brakujące informacje	Aktualizacja, w tym zmiana specyfikacji bezpieczeństwa.
9	14 stycznia 2014 r.	Zmiana kategoryzacji drgawek jako istotnego zidentyfikowanego ryzyka zamiast istotnego potencjalnego zagrożenia. Zmiana kategoryzacji teratogenności jako istotnego potencjalnego ryzyka zamiast istotnych brakujących informacji.	Aktualizacja, w tym zmiana specyfikacji bezpieczeństwa.
10.0	09 kwietnia 2015 r.	Dodanie reakcji anafilaktycznej jako istotnego zidentyfikowanego ryzyka. Włączenie stosowania produktu Dotarem® podczas ciąży jako brakujących informacji, by zastąpić działanie teratogenne jako istotne potencjalne zagrożenie. Rozszerzenie brakujących informacji o gromadzeniu się gadolinu w kościach, w tym długoterminowych	Aktualizacja jako część zmiany Worksharing w celu doprowadzenia do zatwierdzenia we wszystkich krajach UE jednego, uaktualnionego RMP dla produktu Dotarem® i jego generycznej wersji Gadoteric acid Guerbet, która jest zgodna z wytycznymi w GVP V.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		skutków akumulacji gadolinu w narządach/tkankach.	
11.0	14 października 2015 r.		Aktualizacja w odniesieniu do wniosków RMS według raportu oceniającego RMP v10.0.
12.0	23/05/2016 r.	<p>Ta ostatnia wersja (12) była wymagana podczas końcowego sprawozdania z oceny PSUR (numer procedury PSUSA/00001506/201504), w którym stwierdzono, że podmiot odpowiedzialny musi uwzględnić następujące zagadnienia w następnej wersji RMP:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dodanie następujących istotnych potencjalnych zagrożeń:<ul style="list-style-type: none">- Akumulacja (nagromadzenie) i retencja (zatrzymywanie) gadolinu w mózgu- Akumulacja (nagromadzenie) gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu• Dodanie następujących brakujących informacji:<ul style="list-style-type: none">- Znaczenie kliniczne retencji (zatrzymywania) gadolinu w mózgu- Znaczenie kliniczne akumulowania się gadolinu w narządach i tkankach innych niż tkanki mózgu	Aktualizacja odpowiednich sekcji, a także plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i minimalizacji ryzyka.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
13.0	XX października 2016 r.	<p>Zgodnie z wymaganiem wynikającym z raportu oceniającego RMP, procedura NL/H/xxxx/WS/176:</p> <p>Zmiana terminu złożenia raportu końcowego badania kości (Bone)</p> <p>Dodanie badania Secure (usuniętego w wersji 12. RMP), ponieważ raport z oceny nie został dostarczony do firmy Guerbet</p> <p>Prezentacja badania w 2 częściach na podstawie zbadanych narządów: mózgu lub innych tkanek/narządów.</p> <p>Korekta kategorii (nie 3) badań klinicznych i przedklinicznych, aby uzyskać wgląd w kumulację gadolinu w mózgu i innych tkankach.</p> <p>Dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko: teraz prezentowana jest jedna tabela na nowe ryzyko (gromadzenie w mózgu i tkankach) i brakujące informacje (kliniczne znaczenie kumulacji gadolinu w mózgu i tkankach) zamiast pojedynczego i globalnego.</p>	