

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES výbor CHMP zvážil doporučení výboru PRAC přijaté dne 6. července 2017.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Základní informace

Kontrastní látky obsahující gadolinium jsou komplexy paramagnetického gadolinia (III) s různými typy organických chelátorů. Používají se ke zvýšení kontrastu při zobrazování magnetickou rezonancí a magnetickou rezonanční angiografií. Kontrastní látky obsahující gadolinium lze rozdělit na základě jejich struktury na lineární (gadodiamid, kyselina gadopentetová, kyselina gadobenová, kyselina gadoxetová, gadoversetamid) nebo makrocyclické (gadoteridol, gadobutrol, kyselina gadoterová) a na základě celkového náboje na vytvořeném komplexu (iontové nebo neiontové).

V předchozím přezkoumání podle článku 31 směrnice 2010/83/ES dokončeném v roce 2010 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) dospěl k závěru, že používání kontrastních látek obsahujících gadolinium bylo spojeno s rizikem nefrogenní systémové fibrózy, což je závažný a život ohrožující syndrom zahrnující fibrózu kůže, kloubů a vnitřních orgánů u pacientů s poruchou funkce ledvin. Výbor CHMP dospěl k závěru, že riziko nefrogenní systémové fibrózy se u různých kontrastních látek obsahujících gadolinium liší, což vedlo k rozdělení kontrastních látek obsahujících gadolinium do tří skupin z hlediska rizika nefrogenní systémové fibrózy (vysoké riziko, střední riziko a nízké riziko).

Od dokončení přezkoumání bylo publikováno několik studií u zvířat a u lidí, které prokázaly akumulaci gadolinia po podání kontrastních látek obsahujících gadolinium v tkáních, jako jsou játra, ledviny, svaly, kůže a kosti. Navíc z nedávných publikací vyplynulo, že gadolinium se rovněž akumuluje v mozku.

V lednu 2016 v rámci postupu PSUSA výbor PRAC přezkoumal veškerou dostupnou literaturu a údaje týkající se akumulace gadolinia v mozku a doporučil, aby byla z informací o přípravku všech kontrastních látek obsahujících gadolinium odstraněna tvrzení týkající se toho, že přípravky neprocházejí přes neporušenou hematoencefalickou bariéru. Držitelé rozhodnutí o registraci byli také požádáni, aby aktualizovali bezpečnostní specifikace v plánech řízení rizik pro tyto přípravky tak, aby odrážely tato zjištění. Výbor PRAC se však domníval, že poznatky o akumulaci gadolinia v mozku a jejich klinických důsledcích je třeba dále zkoumat v příslušném rámci, což vyžaduje přezkoumání na úrovni EU.

Proto dne 9. března 2016 Evropská komise na základě farmakovigilančních údajů zahájila přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o vyhodnocení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících gadolinium a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC zvážil v rámci postupu přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES všechny dostupné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících gadodiamid, kyselinu gadopentetovou, kyselinu gadobenovou, kyselinu gadoxetovou, gadoteridol, gadobutrol, kyselinu gadoterovou a gadoversetamid.

Přínosy

Přínos kontrastních látek obsahujících gadolinium byl prokázán na základě jejich schopnosti zlepšit kvalitu zobrazování magnetickou rezonancí ve srovnání se zobrazováním magnetickou rezonancí bez

kontrastní látky, a to prostřednictvím podpory diagnostického výkonu těchto snímků z hlediska detekce onemocnění, prognózy a léčby pacientů za účelem dosažení určitého klinického výsledku. Toto zvýšení kontrastu se ukázalo jako důležité pro vizualizaci anatomie, fyziologie a funkčnosti mnoha různých oblastí těla a vnitřních orgánů v rámci diagnostického postupu, který zkoumá širokou škálu onemocnění včetně nádorových, zánětlivých a degenerativních onemocnění.

Schválené indikace pro kontrastní látky obsahující gadolinium jsou obecné a vztahují se ke skenování/zobrazování celého těla, které zahrnuje všechny orgány, s výjimkou kontrastních látek obsahujících gadolinium v určitých indikacích souvisejících se specifickými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, které umožňují zvýšení kontrastu u specifických znaků

S ohledem na zobrazování jater umožňují některé kontrastní látky obsahující gadolinium zobrazení v opožděné fázi. Ve skutečnosti při použití kontrastních látek obsahujících gadolinium dochází ke zvýšení kontrastu ve dvou fázích zobrazování jater magnetickou rezonancí:

- v dynamické fázi, ve které mohou všechny schválené kontrastní látky obsahující gadolinium zprostředkovat zvýšení kontrastu při zobrazování jater,
- v opožděné fázi, která závisí na selektivním vychytávání kontrastní látky obsahující gadolinium funkčními hepatocyty, což má za následek zvýšení kontrastu a vizualizaci normálního jaterního parenchymu a současně zlepšení vymezení a detekce lézí, jako jsou cysty a hepatocelulární karcinomy.

Bylo prokázáno, že dvě lineární kontrastní látky obsahující gadolinium, kyselina gadoxetová a kyselina gadobenová, jsou vychytávány hepatocyty a jsou jedinými látkami specifickými pro játra, které zprostředkovávají jak dynamickou, tak opožděnou zobrazovací fázi. Jedná se o klinicky významný přínos, neboť umožňuje zvýšení kontrastu v dynamické fázi zobrazení jater u vysoce vaskularizovaných jaterních lézí a rovněž detekci lézí, které jsou viditelné pouze v opožděné fázi.

Kyselina gadoxetová je výraznou měrou vychytávána játry, podává se v nízké dávce (0,025 mmol/kg tělesné hmotnosti) a má krátký poločas do dosažení opožděné fáze skenování (20 minut). Při zobrazování jater vykazuje klinickou využitelnost. Proto se má za to, že kyselina gadoxetová má z hlediska léčby pacientů další přínos spočívající v tom, že expozice gadoliniu je minimalizována nízkou podávanou dávkou, velmi významným vychytáváním játry a krátkým poločasem do dosažení opožděné fáze skenování.

Kyselina gadobenová rovněž prokázala klinický význam při vyšetřování jater a je rovněž vychytávána játry, avšak v menší míře, a vyžaduje podání vysoké dávky (0,05 mmol/kg tělesné hmotnosti) a dlouhou dobu do dosažení opožděné fáze zobrazování (40 minut).

Navíc jsou schváleny dva přípravky s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium, kyselinou gadopentetovou a kyselinou gadoterovou, ve formě pro intraartikulární podání pro artrografii prováděnou magnetickou rezonancí a tyto přípravky jsou schopny zvýraznit specifické léze. Podávají se v nízkých koncentracích, které jsou přibližně 200krát nižší než u přípravků s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium užívaných intravenózně, přičemž možnost, že pacienti budou vystaveni vysokému počtu opakovaných expozic, je v indikaci artrografie prováděné magnetickou rezonancí nižší než v indikacích pro intravenózní přípravek.

Rizika

Neklinické údaje

Toxicita nechelatovaného gadolinia

Neklinické studie prokázaly, že nechelatované gadolinium je toxické a vykazuje účinky, k nimž patří buněčná nekróza, fibróza a léze související s ukládáním minerálů. Studie *in vitro* u neuronů potkanů prokázala cytotoxicitu indukovanou gadoliniem prostřednictvím oxidačního poškození. Navíc byly toxické účinky kontrastních látek obsahujících gadolinium pozorovány u jiných orgánů, jako jsou ledviny (vedoucí k nefrogenní systémové fibróze) a kůže (vedoucí k rozvoji ložisek na kůži), u kterých se předpokládá, že souvisejí s uvolňováním gadolinia z chelátu.

Ukládání gadolinia v mozku

V literatuře je v současnosti k dispozici značné množství důkazů o tom, že gadolinium se ukládá v mozku. Existuje několik publikací s potkaními modely, které prokázaly T1-vážené zvýšení intenzity signálu v hlubokých mozkových jádrech – odpovídá *nucleu dentatu* u lidí – po podání lineárních látek. Zvýšení kontrastu po podání dimeglumin gadobenátu (přípravek Multihance) nebo dimeglumin gadopentetátu (přípravek Magnevist) se zdálo ve srovnání s gadodiamidem progresivnějším. U meglumin gadoterátu (přípravek Dotarem) nebylo žádné takové zvýšení kontrastu pozorováno.

Další studie se snažily charakterizovat a kvantifikovat míru ukládání gadolinia v mozku. Ve studiích s potkany bylo po opakovaném podání lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium v mozku potkanů detekováno reziduální gadolinium, které bylo přítomno v nejméně 3 odlišných formách – rozpustných malých molekulách, pravděpodobně intaktních kontrastních látek obsahujících gadolinium, rozpustných makromolekulách a v největší míře v nerozpustné formě. Frakce rozpustné v mozku u zvířat, kterým byly podány lineární látky, obsahovaly podíl makromolekul, přičemž makromolekuly vázané na gadolinium nebyly detekovány v mozku zvířat, kterým byly podány makrocyclické látky. Nejvyšší množství gadolinia získaného z mozkové tkáně potkanů bylo zjištěno v souvislosti s gadodiamidem a dále v souvislosti s gadobenátem a gadopentetátem.

Studie s potkany rovněž potvrdila zjištění, že hladina gadolinia v mozku závislá na dávce u lineárních látek pravděpodobně souvisí spíše s kumulativní dávkou než s jednorázovými vysokými nebo opakovanými malými dávkovacími režimy.

Údaje z neklinických studií s použitím elektronové mikroskopie mozkové tkáně rovněž poskytly důkaz o ukládání vláknitého elektronově denzního gadolinia v oblastech, kde byla po podání gadodiamidu pozorována hyperintenzita v T1.

Neklinický důkaz také ukazuje možné uvolňování gadolinia z chelatačního ligandu v mozku v souvislosti s lineárními kontrastními látkami obsahujícími gadolinium, zatímco možné uvolňování z chelatačního ligandu nebylo pozorováno u makrocyclických kontrastních látek obsahujících gadolinium. Očekává se, že gadolinium navázané na makromolekuly bude mít vyšší relaxivitu a bude schopno generovat T1 vážený signál při nízké koncentraci.

Přesné molekulární formy rozpustného makromolekulárně vázaného gadolinia nejsou známy, ale je pravděpodobné, že makromolekuly jsou navázány na dechelatovaný iont Gd^{3+} .

Zvýšený potenciál uvolňování gadolinia v mozku se očekává v souvislosti s lineárními látkami, které mají nižší kinetickou a termodynamickou stabilitu, a jsou proto náchylnější k uvolňování gadolinia do tkání. Lze předpokládat, že gadolinium se může dechelatovat z lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium a může se navázat na makromolekuly v lidském mozku podobně, jak bylo pozorováno v mozku hlodavců.

Přetrvávání retence gadolinia v mozku

U lineárních látek, které byly hodnoceny v neklinických studiích, bylo prokázáno, že intenzita signálu T1 v hlubokých mozkových jádrech přetrvává po dobu nejméně 1 roku, a to bez poklesu intenzity. Ze studií toxicity po opakovaném podání gadodiamidu vyplynulo, že absolutní nízké hladiny gadolinia v mozku byly zaznamenány 1 týden po podání dávky. Nízké hladiny přetrvávaly po 20 týdnech a v 50. týdnu nebylo pozorováno žádné další snížení, což naznačuje, že v dlouhodobém horizontu může v mozku docházet k retenci gadolinia bez průkazu clearance až po dobu jednoho roku. Přítomnost gadolinia v mozku po posledním podání jiných lineárních látek, kyseliny gadopentetové a kyseliny gadobenové, přetrvávala po stejném intervalu na stejné úrovni.

V případě makrocyclických látek byl zaznamenán pouze přechodný nárůst intenzity signálu T1 a koncentrace gadolinia (měřeno ICP-MS¹, což neumožňuje rozlišit molekulární formu gadolinia). Další studie prokázala, že po jednom roce po podání kyseliny gadoterové, makrocyclické látky, jsou hladiny gadolinia v mozku ve srovnání s gadodiamidem (lineární látkou) 30krát nižší.

Další studie prokázala, že podání lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium, gadodiamidu a kyseliny gadobenové, přímo do mozkomíšního moku vedlo ke zvýšení intenzity signálu v hlubokých mozkových jádrech u potkanů až po dobu 5 týdnů po podání. Makrocyclická látka gadobutrol po uplynutí této doby nevykazovala hyperintenzitu.

Údaje tedy ukazují, že lineární látky se ukládají v mozku, kde přetrvávají až po dobu jednoho roku nebo déle. Naznačují, že makrocyclické látky se rovněž ukládají v mozku, ale vykazují pouze přechodné zvýšení hladiny gadolinia a jsou brzy odstraněny.

Klinické údaje

Akumulace v mozku

V mnoha studiích u lidí bylo po předchozím použití lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium na nezvýrazněných snímcích pozorováno zvýšení kontrastu při zobrazování *nucleu dentatu* a *globu pallidu*. Řada studií prokázala korelaci mezi počtem expozic lineárními kontrastními látkami obsahujícími gadolinium a změnami intenzity signálu. Tento vztah dále posiluje interpretaci studií zobrazování magnetickou rezonancí jako důkaz, že akumulace gadolinia v mozku je kauzálně spojena s expozicí kontrastním látkám obsahujícím gadolinium.

Zvýšení kontrastu při zobrazování signálu v T1 bylo dokumentováno v několika neklinických i klinických studiích, což dokazuje, že údaje jsou konzistentní u myši, potkanů a člověka, což potvrzuje robustnost nálezů ve smyslu zvýšení intenzity signálu.

Jsou k dispozici novější studie zobrazování magnetickou rezonancí, které v souvislosti s makrocyclickými kontrastními látkami obsahujícími gadolinium zaznamenaly zvýšení intenzity signálu v mozku, což naznačuje, že tyto látky mohou rovněž vést k ukládání gadolinia v mozku. Tyto studie mají nicméně významná omezení (např. studie nemohly vyloučit expozici lineární kontrastní látky obsahující gadolinium před zahájením studie), a proto neprokazují příčinnou souvislost s makrocyclickými látkami.

Z údajů ze vzorků tkáně odebraných *post mortem* vyplynulo, že nejvyšší koncentrace gadolinia v mozku byla pozorována u pacientů s opakovanými expozicemi gadodiamidu, což naznačuje, že počet podaných dávek měl vliv na ukládání gadolinia. Studie rovněž prokázala, že změny intenzity signálu silně korelují s množstvím gadolinia zjištěného pomocí ICP-MS.

¹ ICP-MS: hmotnostní spektrometrie s indukčně vázanou plazmou.

Dlouhodobé klinické důsledky takové retence gadolinia jsou v současnosti neznámé. Ačkoli dosud nebyly prokázány žádné nežádoucí neurologické účinky způsobené akumulací gadolinia v mozku, dlouhodobé údaje týkající se bezpečnosti jsou omezené. Škodlivé účinky a potenciální interakce s chorobnými procesy jsou pravděpodobné vzhledem k údajům o stabilitě podporujícím dechelataci lineárních látek *in vivo* a známé toxicitě nechelatovaného gadolinia. Na základě znalostí funkce postižených oblastí mozku (včetně *nucleu dentatu* a *globu pallidu*) by tyto účinky měly zahrnovat účinky na jemné motorické dovednosti nebo kognitivní poruchy, a to zejména u pacientů se stávajícím neurologickým onemocněním, které může tyto příhody maskovat. Tyto účinky mohou být opožděné a velmi mírné.

Kromě toho existují obavy, že ukládání gadolinia může zhoršit stávající zánětlivé onemocnění, protože byla pozorována jeho akumulace v zánětlivých lézích. O této skutečnosti se diskutovalo s klinickými odborníky v rámci setkání odborné skupiny *ad hoc*, která potvrdila možnou souvislost, jež však nebyla dosud prokázána. Odborníci rovněž uvedli, že je pravděpodobné, že nežádoucí klinické důsledky mohou být spojeny s retencí gadolinia v mozku.

Existuje také obava, že gadolinium se ukládá v některých tkáních, zejména v kostech, a později by se mohlo uvolnit, například při ztrátě kostní denzity při stárnutí nebo při těhotenství/kojení, což vystavuje pacienty další systémové distribuci gadolinia.

Vliv poruchy funkce ledvin

Hlavní způsob exkrece kontrastních látek obsahujících gadolinium je renální cestou a prodloužený čas eliminace v důsledku závažného poškození funkce ledvin by mohl teoreticky zvýšit potenciál akumulace v mozkové tkáni.

Dostupné údaje u lidí podporují závěr, že ačkoli zhoršená funkce ledvin není nezbytným předpokladem zvýšení hyperintenzity signálu v mozku, porucha funkce ledvin zvyšuje rozsah akumulace v mozku a hyperintenzitu signálu.

Je rovněž známo, že porucha funkce ledvin zvyšuje dlouhodobou retenci gadolinia u potkanů, což je v souladu s náchylností kontrastních látek obsahujících gadolinium k uvolnění gadolinia *in vivo*. Opakované podávání gadodiamidu potkanům se selháním ledvin bylo spojeno s nárůstem hypersignálu T1 v hlubokém cerebelárním jádru ve srovnání s potkany s normální funkcí ledvin.

Proto lze konstatovat, že porucha funkce ledvin není podmínkou pro ukládání gadolinia, ale může zvýšit množství gadolinia uloženého v mozku.

Další aspekty bezpečnosti

Nefrogenní systémová fibróza

Uvolňování gadolinia u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin může vést k nefrogenní systémové fibróze, což je závažný a život ohrožující syndrom, který zahrnuje fibrózu kůže, kloubů a vnitřních orgánů. Všechny kontrastní látky obsahující gadolinium vykazují určitý stupeň renální eliminace, která se pohybuje od 50 % u kyseliny gadoxetové až po 100 % u většiny ostatních látek patřících do této třídy. Eliminace kontrastních látek obsahujících gadolinium je proto u pacientů s renální dysfunkcí snížena. Prodloužená doba eliminace u pacientů s poruchou funkce ledvin a uvolňování gadolinia z kontrastních látek obsahujících gadolinium jsou hlavními faktory, které přispívají k rozvoji nefrogenní systémové fibrózy.

Přípravky obsahující gadolinium byly stratifikovány podle kategorie rizika rozvoje nefrogenní systémové fibrózy a do informací o přípravku byla zahrnuta upozornění a omezení týkající se používání přípravků s vyšším rizikem nefrogenní systémové fibrózy u pacientů s poruchou funkce ledvin včetně

kontraindikací přípravků s vysokým rizikem nefrogenní systémové fibrózy u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo s akutní poruchou funkce ledvin a přechodu na používání přípravků s nízkým rizikem.

Lineární kontrastní látky obsahující gadolinium jsou spojeny s významným rizikem nefrogenní systémové fibrózy. Zavedená opatření k minimalizaci rizika se zdají být na základě každoročních přezkumů spontánních hlášen účinná.

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní nebo anafylaktoidní reakce v souvislosti s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium se mohou projevit ve formě různých klinických známek a příznaků. Mnohé z nich jsou časté, ale obvykle méně závažné reakce, jako je vyrážka, kopřivka a zarudnutí. Absolutní míra hypersenzitivních reakcí v souvislosti s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium je nízká a ve všech studiích zkoumajících míru výskytu hypersenzitivních reakcí byla hlášena v přibližně 0,01 až 0,001 % případů. Převážná většina těchto reakcí není závažná, k rozvoji závažných hypersenzitivních reakcí dojde u velmi nízkého procenta pacientů. V celé třídě neexistují žádné přesvědčivé důkazy o skutečném rozdílu v míře výskytu hypersenzitivních reakcí nebo jiných akutních reakcí v souvislosti s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium nebo o rozdílu v míře fatálních nežádoucích účinků těchto látek.

Ložiska související s gadoliniem

Ložiska související s gadoliniem se sklerotickými tělísky zjištěnými histologicky byla hlášena u některých kontrastních látek obsahujících gadolinium, a to u pacientů, kteří jinak nevykazují žádné příznaky ani známky nefrogenní systémové fibrózy.

Proveditelnost klinických studií

Výbor PRAC dospěl k závěru, že by měly být potenciálně provedeny klinické studie, které by zcela vyřešily závažné obavy týkající se možných neurologických účinků. Tyto studie jsou pravděpodobně neproveditelné vzhledem k heterogenitě populace pacientů, kteří podstupují vyšetření magnetickou rezonancí.

Observační klinické studie budou mít omezení, protože metody pro měření nežádoucích kognitivních nebo motorických neurologických výsledků nemusí být zachyceny standardními metodami nebo nemusí být rutinně měřeny a nemusí být spolehlivé ani platné.

Intervenční klinické studie porovnávající různé přípravky by mohly být považovány za neetické.

Návrh jakékoliv budoucí klinické studie, která by zkoumala dlouhodobou bezpečnost kontrastních látek obsahujících gadolinium u pacientů, by vyžadoval vysoký počet pacientů, aby studie vykazovala dostatečnou schopnost k detekci malých nežádoucích účinků na kognici (kognitivní poruchy) nebo fyzické schopnosti (jemné motorické dovednosti). Takové dlouhodobé studie bezpečnosti pravděpodobně nejsou v přiměřené časové lhůtě proveditelné.

Opatření k minimalizaci rizik

S ohledem na minimalizaci rizika akumulace gadolinia v mozku a možnou újmu s ní související ve vztahu k lineárním kontrastním látkám obsahujícím gadolinium výbor PRAC zvážil možnosti opatření k minimalizaci rizik, jako jsou upozornění v souhrnu údajů o přípravku, kontraindikace a další dodatečná opatření k minimalizaci rizik.

Na základě dostupných údajů nebylo možné identifikovat žádnou specifickou skupinu pacientů, u kterých by nedocházelo k retenci gadolinia v mozku, protože se očekává, že akumulace gadolinia

v mozku bude prokázána jak u dětí, tak u dospělých. Výbor PRAC rovněž nebyl schopen definovat bezpečnou prahovou úroveň expozice gadolinia a retence gadolinia v mozku ani definovat dobu, po kterou by se potenciální nežádoucí účinek stihl projevit.

Výbor PRAC proto usoudil, že omezení používání lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium na určité indikace nebo na určité skupiny pacientů by nebylo odůvodněné a pacienti by nadále byli vystaveni riziku akumulace gadolinia v mozku a že opatření k minimalizaci rizik, jako jsou upozornění v souhrnu údajů o přípravku nebo další kontraindikace, by nevedla k omezení expozice lineárním kontrastním látkám obsahujícím gadolinium, neboť nebyla stanovena žádná bezpečná úroveň akumulace gadolinia v mozku.

Výbor PRAC rovněž zvažil omezení počtu dávek u pacientů a dospěl k závěru, že existují praktické potíže s omezením počtu dávek, protože není možné stanovit, které kontrastní látky byly pacientům podány v minulosti, a tudíž by nebylo možné zajistit účinné omezení počtu dávek podaných během života pacienta.

Poměr přínosů a rizik

Intravenózní lineární kontrastní látky obsahující gadolinium

Vzhledem k a) důkazům, které naznačují, že lineární kontrastní látky obsahující gadolinium uvolňují gadolinium z molekul chelatačního ligandu v důsledku nízké kinetické a termodynamické stability; b) známé toxicitě nechelovaného gadolinia; c) údajům podporujícím schopnost lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium týkající se distribuce a akumulace v mozku; d) skutečnosti, že lineární látky se v mozku zdržují a přetrvávají tam až po dobu jednoho roku nebo déle; e) ukládání do jiných tkání a s tím souvisejícím poškozením výbor PRAC usoudil, že existují přiměřené a závažné obavy týkající se možných neurologických poškození v souvislosti s akumulací gadolinia v mozku. Vzhledem k postiženým oblastem mozku (včetně *nucleu dentatu* a *globu pallidu*) by potenciální neurologické účinky měly zahrnovat účinky na jemné motorické dovednosti nebo kognitivní poškození, a to zejména u pacientů se stávajícím neurologickým onemocněním, které může tyto příhody maskovat.

S ohledem na řešení závažných obav týkajících se potenciálních neurologických účinků výbor PRAC zvažoval proveditelnost klinických studií bezpečnosti, a to jak observačních, tak intervenčních studií, a dospěl k závěru, že by nebyly proveditelné v přiměřené časové lhůtě.

Navíc, jelikož nebylo možné identifikovat žádnou specifickou skupinu pacientů s menším rizikem akumulace gadolinia v mozku nebo bezpečnou prahovou hladinou pro retenci gadolinia v mozku, omezení použití lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium na určité indikace nebo určité skupiny pacientů se považovalo za nevhodné. Rovněž omezení počtu podaných dávek během života pacienta vyvolává praktické obtíže, a proto by nebylo účinné.

Proto s přihlédnutím k závažným obavám ohledně potenciálního neurologického poškození, ukládání v jiných tkáních a možných rizik a již identifikovaných rizik spojených s používáním lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium (včetně významného rizika vzniku nefrogenní systémové fibrózy a ložisek souvisejících s gadolнием) výbor PRAC usoudil, že přínosy ve smyslu zvýšení kontrastu snímků z magnetické rezonance nepřevyšují známá a potenciální rizika těchto přípravků.

Výbor PRAC rovněž posoudil dvě lineární kontrastní látky obsahující gadolinium, kyselinu gadoxetovou a kyselinu gadobenovou, v indikaci zobrazovacího vyšetření jater. Tyto přípravky se vychytávají hepatocyty a mohou kromě dynamického fázového zobrazování zprostředkovat i zobrazování v opožděné fázi u vysoce vaskularizovaných jaterních lézí a detekovat léze, které jsou viditelné pouze v opožděné fázi.

V případě kyseliny gadobenové dostupné studie nezaznamenaly rozdíly v relaxivitě, kvalitě obrazu ani technickém výkonu. Kyselina gadobenová je vychytávána játry. Vzhledem k rozsahu vychytávání játry, nutné vysoké dávce (0,05 mmol/kg tělesné hmotnosti) a dlouhé době nástupu zobrazování v opožděné fázi (40 minut) se výbor PRAC domníval, že přínosy přípravků obsahujících kyselinu gadobenovou ve všech schválených indikacích, včetně zobrazování jater, nepřevyšují možná a identifikovaná rizika spojená s jejich používáním.

V případě lineární látky, kyseliny gadoxetové, která prokázala klinickou využitelnost při zobrazování jater, se výbor PRAC vzhledem k jejímu významnému vychytávání játry, podávání v nízké dávce (0,025 mmol/kg tělesné hmotnosti) a krátkému poločasu do dosažení opožděné fáze skenování (20 minut) domníval, že zprostředkovává další přínos v léčbě pacientů spočívající v tom, že expozice gadolinu je minimalizována nízkou dávkou a krátkým poločasem do dosažení opožděné fáze. Proto přínos kyseliny gadoxetové převyšuje její riziko.

Makrocyclické kontrastní látky obsahující gadolinium

Makrocyclické kontrastní látky obsahující gadolinium mají velmi nízký potenciál retence gadolinia ve tkáních, jsou velmi stabilní a vykazují nízké riziko dechelatace. I když se akumulace z hlediska intenzity signálu T1w zvyšuje a gadolinium měřené v mozku (pravděpodobně ve formě intaktní molekuly kontrastní látky obsahující gadolinium) bylo v souvislosti s těmito látkami po krátkou dobu detekováno, nebylo zaznamenáno dlouhodobé přetrvávání gadolinia v mozku. U těchto přípravků dospěl výbor PRAC k závěru, že riziko lze řídit omezením jejich používání a používat je v nejnižší dávce, která zprostředkovává dostatečné zvýšení kontrastu pro diagnostické účely, a vhodným upozorněním v informacích o přípravku s cílem minimalizovat potenciál akumulace gadolinia v mozku a dalších orgánech a tkáních.

Kromě toho jsou makrocyclické látky spojeny s nízkým rizikem nefrogenní systémové fibrózy.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor PRAC domníval, že přínosy makrocyclických látek převyšují jejich rizika.

Intraartikulární přípravky s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium

Intraartikulární přípravky obsahující kyselinu gadopentetovou a kyselinu gadoterovou se podávají ve velmi nízkých dávkách a představují nízké riziko akumulace v tkáních. Kromě toho je opakované použití těchto přípravků velmi nepravděpodobné. Výbor PRAC proto usoudil, že přínosy těchto přípravků převyšují jejich rizika.

Postup přezkoumání

Po přijetí doporučení výboru PRAC během jeho zasedání v březnu 2017 dva držitelé rozhodnutí o registraci (společnosti Bracco a GE Healthcare) vyjádřili nesouhlas s původním doporučením výboru PRAC.

Výbor PRAC potvrdil, že zohlednil všechny údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci v souvislosti s původním postupem přezkoumání. Bez ohledu na tuto skutečnost a vzhledem k podrobným odůvodněním předloženým držiteli rozhodnutí o registraci výbor PRAC znovu posoudil dostupné údaje v rámci opětovného přezkoumání.

Závěry výboru PRAC týkající se důvodů pro opětovné přezkoumání

Výbor PRAC posoudil podrobné důvody předložené držiteli rozhodnutí o registraci v rámci tohoto postupu opětovného přezkoumání a vědecké údaje, na kterých jsou tyto důvody založeny.

Akumulace gadolinia v mozku

S ohledem na tvrzení, že se z gadodiamidu v těle neuvolňuje prakticky žádné gadolinium, výbor PRAC poznamenal, že při 37 °C v lidském séru gadolinium rychle *in vitro* disociuje ze svého chelátoru (Frenzel a kol., 2008). Výbor PRAC usoudil, že je velmi nepravděpodobné, že uvolňování gadolinia z gadodiamidu je pomalejší *in vivo* než *in vitro*. Vyšší stabilita *in vivo* než *in vitro* by vyžadovala přítomnost stabilizačních činidel *in vivo*, držitel rozhodnutí o registraci však neposkytl žádné přesvědčivé důkazy, které by potvrdily zvýšení stability komplexu gadolinia v těle.

Mnoho přípravků, zvláště lineárních kontrastních látek na bázi gadolinia, obsahuje volný chelátor v přebytku, aby došlo k rychlému vychytání uvolněného gadolinia. To jasně ukazuje, že možná dechelatace v těle je známý jev. V těle může docházet ke spontánnímu uvolňování gadolinia z jeho chelátoru, soupeření gadolinia s jinými kovy (například v oblastech mozku bohatých na kov) a konkurování chelatačního činidla s jinými chelátory (například makromolekulami). Zvláště zinek, měď a železo (Frenzel a kol., 2008) jsou popsány jako konkurující kovy, které mohou uvolňovat gadolinium. Glykosaminoglykany, jako je heparin, se mohou vázat na gadolinium a tím jej odstranit z farmakologického chelátoru. Tyto účinky lze napodobit *in vitro* a rovněž povedou k dalšímu poklesu stability komplexu kontrastní látky obsahující gadolinium *in vivo*.

Pokud jde o platnost studie distribuce *ex vivo* od autorů Frenzel a kol. (2017), výbor PRAC potvrdil, že studie nepřispívá k pochopení toho, v jaké formě jsou v těle kontrastní látky na bázi gadolinia přesně uloženy, výbor PRAC se nicméně domníval, že studie v souladu s dalšími studiemi potvrzuje, že lineární chelátory vedou k ukládání vyššího množství gadolinia a že, pokud jde o vazbu na nerozpustné makromolekuly, existuje rozdíl mezi lineárními a makrocyclickými chelatačními činidly. Proto se v různých experimentech objevuje spíše slabá vazba lineárních chelatačních činidel na gadolinium (včetně Port a kol., 2009, Sieber a kol., 2008), z čehož vyplývá, že je nepravděpodobné, že je komplex *in vivo* zcela stabilní.

Pokud jde o tvrzení držitele rozhodnutí o registraci, že lineární kontrastní látky obsahující gadolinium nevyvolávají výraznější retenci gadolinia a nevykazují pomalejší uvolňování z mozkových tkání v porovnání s makrocyclickými kontrastními látkami obsahujícími gadolinium, výbor PRAC se domníval, že studie autorů McDonald a kol. (2017), potvrzující hyperintenzitu T1 v laterálním dentálním jádru u potkanů 1 týden po podání makrocyclických látek (přípravky Gadovist a Prohance), má několik nedostatků:

- V oblasti mozku byl detekován pouze malý signál, u kterého se McDonald a kol. domnívali, že se jednalo o *nucleus dentatum*, ale toto tvrzení je, pokud jde o uvedené údaje, nepřesvědčivé.
- Tvar a velikost signálu T1 se výrazně liší od tvaru signálu, který byl popsán ve dvou dalších nedávných publikacích (Jost a kol., 2016 a Robert a kol., 2015), a není zcela jasné, zda oblast zvýrazněného signálu skutečně odpovídá *nucleu dentatu* nebo jiným oblastem v mozku.
- Retence gadolinia byla zkoumána příliš brzy (týden) po ukončení léčby, takže detekované gadolinium nemusí představovat formu, ve které je gadolinium dlouhodobě uloženo. Smith a kol. v roce 2017 popsali, že uložené gadolinium pokleslo i po jednom týdnu, takže zřejmě existuje přechodná zásoba, která se liší od dlouhodobě přetrvávajícího materiálu.
- Ve fyziologickém roztoku byla prokázána poměrně vysoká a obzvláště vysoce variabilní hladina gadolinia ve tkáni u kontrolních zvířat. Všechna zvířata údajně měla vodu ze stejného zdroje.
- Dále byly v různých tkáních transmisí elektronovou mikroskopií po podání kontrastní látky obsahující gadolinium detekovány husté usazeniny, které byly považovány za depozita gadolinia. Není zcela jasné, jak spolehlivá byla metoda kvantifikace gadolinia ve tkáni.

- Vysoké hladiny gadolinia s vysokou interindividuální variabilitou byly detekovány u kontrolních zvířat, kterým byl podán fyziologický roztok. Autoři nedokázali tento jev náležitě vysvětlit. Je třeba poznamenat, že McDonald a kol. (2017) uvedli velmi nízkou míru usazování gadolinia. Popsali však nálezy transmisní elektronové mikroskopie týkající se elektronově denzních hrudek v tkáních zvířat ošetřených přípravkem ProHance, které byly nejprve považovány za ložiska gadolinia, a to zřejmě proto, že tak vypadaly. Jejich další analýza nicméně obsah gadolinia nezjistila, takže se předpokládala nízká hladina gadolinia ve tkáni a nebyla položena otázka ohledně toho, co jiného by tyto denzní struktury mohly být. Navíc standardní odchylka obsahu gadolinia v mozku byla u přípravku Gadovist mimořádně vysoká. Tato pozorování vedou k možným domněnkám, že metoda použitá pro stanovení gadolinia je za určitých okolností nespolehlivá.

S ohledem na uvedené nejistoty je vyvození závěrů o odlišném nebo podobném chování různých kontrastních látek, které zkoumali McDonald a kol., nemožné.

Výbor PRAC rovněž konstatoval, že McDonald a kol. testovali vysoké dávky kontrastních látek obsahujících gadolinium (20 x 2,5 mmol) a doba trvání studie je srovnatelně krátká (např. celkové dávky zkoumané autory Frenzel a kol., 2017 byly poloviční ve srovnání s dávkami autorů McDonald a kol. (10 x 2,5 mmol), zatímco časové období do posledního odběru vzorků tkáně ve studii autorů Frenzel a kol., 2017 byla 24 dnů místo 7 dnů jako v případě autora McDonald, 2017.)

Výbor PRAC se proto domníval, že studie autora McDonald nemění původní závěry, a poznamenal, že tento názor podporuje i skupina odborníků *ad hoc*, která se sešla dne 19. června.

Navíc v neklinických a klinických studiích byly pomocí hmotnostní spektrometrie detekovány nízké koncentrace lineárních gadoliniových látek a makrocyclických látek. V neklinických studiích (Robert a kol., 2016; Lohrke a kol., 2015; Lohrke a kol., 2016; Kartamihardja a kol., 2016a; Kartamihardja a kol., 2016b; Smith a kol., 2017; Rasschaert a kol., 2016; nepublikované studie držitele rozhodnutí o registraci) se hladiny lineárních látek obvykle pohybovaly na přibližně 10násobné úrovni.

Údaje z klinických studií *post mortem* jsou heterogenní, a je proto obtížné porovnat hladiny. Tyto údaje by však měly být vzaty v úvahu v kontextu neklinických studií, které ukazují vyšší hladiny gadolinia v mozkové tkáni po expozici lineárním kontrastním látkám obsahujícím gadolinium ve srovnání s expozicí makrocyclickým kontrastním látkám obsahujícím gadolinium. Z neklinického důkazu rovněž vyplývá potenciál uvolňování gadolinia z chelatačního ligandu v mozku v souvislosti s lineárními kontrastními látkami obsahujícími gadolinium, ale nikoliv v souvislosti s makrocyclickými kontrastními látkami obsahujícími gadolinium (Frenzel a kol., 2017).

V souladu se současnými poznatky o ukládání gadolinia v mozku byly v mozku detekovány lineární sloučeniny ve větším rozsahu než makrocyclické sloučeniny a zdá se, že se ukládají ve formě, která neumožňuje brzké odstranění. Lineární sloučeniny proto přetrvávají především v mozku. Klinická zjištění (např. autorů Radbruch a kol.), že makrocyclické látky nezpůsobují hyperintenzitu mozku v T1, byla potvrzena jinými skupinami, a lze je proto považovat za podložená.

Výbor PRAC se tedy domníval, že nejsou k dispozici žádné nové argumenty, které by mohly přesvědčivě zpochybnit jeho předchozí názory na dechelataci gadolinia, a tudíž i nízkou stabilitu lineárních komplexů kontrastních látek obsahujících gadolinium, které hrají hlavní roli v ukládání gadolinia ve tkáních.

Toxicita akumulace gadolinia v mozku

Toxicita kontrastních látek obsahujících gadolinium byla primárně přičítána disociaci gadolinia z chelatovaných komplexů. Předpokládá se, že tato disociace souvisí s rozdíly ve stabilitě komplexů mezi různými typy kontrastních látek obsahujících gadolinium (Spencer a kol., 1997). Lanthanidové

ionty, jako je gadolinium, se mohou vázat na enzymy vázající Ca^{2+} a interferovat s vápníkovými kanály v důsledku konkurence s Ca^{2+} v buněčných a biochemických procesech, což může vést k nežádoucím biologickým účinkům (Sherry a kol., 2009).

Pokud jde o neklinické studie, nechelátované gadolinium ve formě chloridu gadolinia se projevilo jako toxické s účinky, jako je buněčná nekróza, fibróza a léze související s ukládáním minerálů (Spencer a kol., 1997; Rees a kol., 1997) a studie *in vitro* neuronů u potkanů vykazovala cytotoxicitu indukovanou gadolнием prostřednictvím oxidačního poškození (Xia a kol., 2011).

Vzhledem k dostupným observačním údajům, které nepotvrdily riziko spojené s akumulací gadolinia v mozku, se výbor PRAC domníval, že:

- význam studie autorů Welk a kol. (2016) je omezený a že z výsledků nevyplývá souvislost s expozicí kontrastním látkám obsahujícím gadolinium a že vývoj parkinsonismu je předčasný. Prokazuje nicméně složitost a obtíže spojené s cílem analýzy možných neurologických účinků,
- výsledky studie Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) (McDonald a kol., 2017, rukopis se připravuje) jsou omezeny malými velikostmi vzorků, relativně krátkou dobou sledování s ohledem na možné dlouhodobé účinky, nedostatečnou diskusí o citlivosti předpokládaných cílových ukazatelů ohledně zjištění potenciálních nežádoucích účinků, nedostatkem úplných podrobných informací o statistických metodách a jejich robustnosti. Výsledky studie jsou celkově příliš omezené, aby poskytly jistotu ohledně bezpečnosti používání kontrastních látek obsahujících gadolinium.

Vzhledem k výše uvedenému a tvrzení o nedostatku klinických důkazů neurotoxicity způsobené uloženým gadolнием se výbor PRAC domníval, že klinické důsledky retence gadolinia v mozku jsou sice v současnosti neznámé nebo zůstávají nejasné, ale chybějící nebo omezené informace z kazuistik nelze použít jako důkaz, že k této toxicitě nedochází.

Oblasti mozku s největším potenciálem pro akumulaci v mozku jsou *nucleus dentatum* a *globus pallidus*. Tyto oblasti se podílejí na regulaci volního a mimovolního pohybu. Nežádoucí účinky by mohly zahrnovat příhody, jako jsou ataxie, třes a jiné poruchy pohybu. Nežádoucí účinky mohou být zpožděné a mírné, včetně účinku na jemné motorické dovednosti nebo kognitivní poruchy, a to zvláště u pacientů se stávajícím neurologickým onemocněním.

Orgánově specifické indikace přípravku Omniscan

Vzhledem k tvrzení, které se týká srdeční indikace přípravku Omniscan, výbor PRAC zdůraznil, že primárním cílem snímání srdeční perfuze je detekce myokardiální ischemie u pacientů s podezřením na ischemickou chorobu srdeční nebo kardiomyopatii. Zobrazování perfuze magnetickou rezonancí se obvykle provádí jak v klidu, tak během farmakologického zatížení (například adenosinem nebo dipyridamolem) a využívá dynamickou zobrazovací techniku, při níž je intenzita signálu v myokardu hodnocena během průchodu bolusu kontrastní látky. Vyšetření srdce magnetickou rezonancí zahrnující perfuzi a opožděné zvýšení kontrastu při zobrazování poskytuje relevantní informace z hlediska životaschopné tkáně u různých kardiovaskulárních poruch, které jsou nezbytné pro diagnostiku a léčbu těchto onemocnění.

S ohledem na tvrzení, že gadodiamid (přípravek Omniscan) má jedinečnou indikaci zobrazování perfuze myokardu jako takové, se výbor PRAC domníval, že indikace zobrazování celého těla magnetickou rezonancí zahrnuje zobrazování srdce včetně zobrazování perfuze myokardu.

Tyto závěry jsou v souladu se stanoviskem odborníků vyjádřeným na setkání odborníků *ad hoc*, tj. že lineární a makrocyclické látky mohou být při zobrazování srdce používány zaměnitelně a že neexistuje žádný stanovený nebo vnímaný rozdíl v jejich klinickém využití.

Indikace přípravku Multihance u konkrétních skupin

Pokud jde o používání přípravku Multihance u pediatrické populace, bylo zjištěno, že zatímco hepatocelulární karcinom a metastatické léze jsou časté u dospělé populace, jaterní onemocnění u dětí jsou spíše difuzní než ohniskové a nádory jsou vzácné. Výbor PRAC dospěl k závěru, že na základě dostupných údajů lze přípravek Multihance nadále používat u pediatrických pacientů pro zobrazování jater v opožděné fázi.

Vyšší relaxivita přípravku Multihance

S ohledem na tvrzení o vyšší relaxivitě přípravku Multihance, která vede k výraznějšímu zvýšení kontrastu na snímku a diagnostickému výkonu než u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium, bylo uvedeno, že vyšší relaxivita, která vede k silnějšímu signálu a jasnějšímu obrazu, nevede automaticky k rozdílům v diagnostickém výkonu. Z tohoto důvodu je nutné závěr, že existují významné a klinicky relevantní rozdíly v diagnostickém výkonu mezi dvěma kontrastními látkami obsahujícími gadolinium, podpořit rozsáhlými důkazy z klinických studií, včetně důkazů o lepším klinickém výsledku a léčbě pacientů, které v současnosti chybí. Vliv na diagnostické myšlení a léčbu pacientů nebyl prokázán.

Výbor PRAC zvážil výsledky dvou intraindividuálních zkřížených porovnání dávky přípravku Multihance 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti s dávkou dvou aktivních srovnávacích přípravků 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti (dimeglumin gadopentetátu a gadodiamidu) u pacientů se známým onemocněním mozku nebo páteře nebo podezřením na ně, kteří podstoupili zobrazování magnetickou rezonancí centrálního nervového systému (MH-109, MH-130), a dospěl k závěru, že studie používaly zaslepené srovnání snímků z magnetické rezonance pořízených se dvěma kontrastními látkami obsahujícími gadolinium vedle sebe a poskytly výsledky, které svědčí ve prospěch přípravku Multihance na základě jasnějšího obrazu snímků, ale neodrážejí žádný rozdíl v dostupných diagnostických informacích ani vliv na diagnostické myšlení, léčbu pacientů nebo klinický výsledek. Výbor zejména konstatoval, že výsledky studie přímo neprokázaly vliv na léčbu pacientů.

Kromě toho, pokud jde o souhrny údajů o přípravku pro makrocyclické kontrastní látky obsahující gadolinium (přípravky Dotarem, Prohance a Gadovist) doporučující vyšší dávky při zobrazování centrálního nervového systému s cílem zlepšit vizualizaci a při angiografii, ale nikoliv u zobrazování celého těla, výbor PRAC se domníval, že klinicky významné rozdíly v diagnostickém výkonu mezi přípravkem Multihance a makrocyclickými látkami je třeba podpořit spíše spolehlivými důkazy ze srovnávacích klinických studií než porovnáním schválených souhrnů informací o přípravku, které mohou mít omezení.

Pokud jde o tvrzení o nižším riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků přípravku Multihance, výbor PRAC se domníval, že neklinické údaje a dostupné klinické údaje neukazují rozdíl v kardiovaskulárním riziku (indukující prodloužení QT intervalu) u látek pro zobrazení jater v opožděné fázi.

Hypersenzitivita

Vzhledem k potenciálnímu rozdílu v četnosti hypersenzitivních reakcí výbor PRAC poukázal na to, že jde o známé vzácné reakce zaznamenané u všech kontrastních látek obsahujících gadolinium. Navzdory celosvětovému používání jsou závažné nežádoucí účinky vzácné a nejčastějším projevem je kopřivka. Úmrtí jsou extrémně vzácná. I když u pacientů s alergií na léky v anamnéze může být riziko reakce zvýšeno, je přesto stále velmi nízké. Kožní prick-test by mohl usnadnit identifikaci alternativní kontrastní látky obsahující gadolinium. Rovněž lze použít premedikaci antihistaminiky a kortikosteroidy. Obecně platí, že v jakékoli radiologické praxi lze očekávat vhodné léčivé přípravky, vybavení a personál se zkušenostmi s léčbou hypersenzitivních reakcí.

Pokud jde o uvedené rozdíly v hypersenzitivních reakcích v souvislosti s přípravkem Omniscan ve srovnání s jinými kontrastními látkami obsahujícími gadolinium, které jsou založeny na metaanalýze dostupných epidemiologických údajů, výbor PRAC považoval tyto rozdíly za příliš nepatrné na to, aby ovlivnily poměr přínosů a rizik, a dospěl k závěru, že pro potvrzení statistického rozdílu v četnosti hypersenzitivních reakcí budou třeba velmi rozsáhlé klinické studie. Odborníci na svém setkání *ad hoc* sdíleli stejné názory.

Nefrogenní systémová fibróza

Pokud jde o zohlednění rizika nefrogenní systémové fibrózy, výbor PRAC vycházel z předchozího hodnocení a klasifikace rizika nefrogenní systémové fibrózy u přípravků s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium a dospěl k závěru, že riziko nefrogenní systémové fibrózy přispívá k bezpečnostnímu profilu kontrastních látek obsahujících gadolinium a je zohledněno, pokud jde o závěry ohledně celkového bezpečnostního profilu těchto přípravků a následný vliv na jejich poměr přínosů a rizik.

Hodnocení na vnitrostátní úrovni

Pokud jde o odkaz na předchozí hodnocení provedené na vnitrostátní úrovni (změna typu II s cílem rozšířit indikaci přípravku Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), je třeba poznamenat, že posouzení žádosti o změnu mělo jiný rámec než postup přezkoumání podle článku 31, a tyto dva postupy jsou tudíž založeny na odlišném souboru údajů, a jiné závěry proto může být odůvodněné. Kromě toho, jelikož k závěrům ohledně uvedené změny se dospělo souběžně s přezkumem výboru PRAC, byly tyto závěry chápány tak, že nemají vliv na výsledky probíhajícího přezkumu EU.

Klinické studie

Výbor PRAC trval na svém stanovisku, že provedení klinických studií, které by plně řešily potenciální riziko spojené s akumulací gadolinia v mozku, by nebylo v přiměřené časové lhůtě možné. V případě, že by se přesto takové studie prováděly, by pacienti museli nést rizika, dokud nebude probíhající výzkum dokončen.

Opatření k minimalizaci rizik

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili několik návrhů opatření k minimalizaci rizik týkajících se akumulace a retence kontrastní látky obsahující gadolinium v mozku pacientů vystavených těmto látkám během diagnostických postupů. Konkrétně navrhli:

- aktualizovat souhrn údajů o přípravku, aby lékař byl informován o akumulaci v mozku a snížil expozici a předal informace o této aktualizaci,
- doplnit do souhrnu údajů o přípravku informace o vzdělávacích programech založených na důkazech,
- rozšířit dávkování o nižší dávky v konkrétních aplikacích a klinických podmínkách, u kterých pokroky v technologii ukázaly, že jsou takové dávky vhodné.

Výbor PRAC zaprvé konstatoval, že akumulace v mozku je vnitřní vlastností intravenózních lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium, a proto informace o akumulaci v mozku v souhrnu údajů o přípravku nepovedou ke snížení potenciálních rizik spojených s touto akumulací. Tuto otázku nevyřeší ani zavedení vzdělávacích materiálů.

Výbor PRAC navíc usoudil, že není možné omezit používání intravenózních lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium na určité indikace nebo určité skupiny pacientů, neboť:

- v současné době nelze určit specifickou skupinu pacientů s menším rizikem akumulace v mozku. Potenciální riziko akumulace v mozku a retence v tělesných tkáních proto nelze minimalizovat doporučeními pro kontraindikaci použití u konkrétních skupin (jako jsou děti, těhotné ženy, osoby s poruchou funkce ledvin nebo jiné skupiny) nebo omezením použití pro konkrétní snímky nebo klinické podmínky včetně opakovaného použití nebo omezením opětovné expozice určitým látkám nebo třídám přípravků. Na druhou stranu výbor PRAC rovněž konstatoval, že z hlediska nefrogenní systémové fibrózy lze identifikovat specifickou skupinu pacientů (pacienti s nedostatečností ledvin a pacienti v perioperačním období transplantace jater) a vyvarování se používání těchto přípravků u těchto skupin pacientů pravděpodobně minimalizovalo riziko nefrogenní systémové fibrózy,
- praktická realizace těchto opatření se navíc v klinických podmínkách nepovažuje za uskutečnitelnou. V každodenní klinické praxi existují praktické překážky pro zavedení účinného omezení počtu podaných dávek během života pacienta. Omezení počtu dávek nemusí být v klinické praxi možné, protože předchozí expozice kontrastním látkám obsahujícím gadolinium nebyly s ohledem na použitý typ těchto látek dostatečně zaznamenány. Kromě toho frekvence a načasování aplikací nemusí být kompletně zaznamenána v radiologické dokumentaci pacienta a/nebo nemusí být přístupná budoucímu radiologovi nebo praktickému lékaři v případě, kdy pacient několikrát změnil radiologa / praktického lékaře kvůli změně bydliště nebo z jiných důvodů,
- omezení používání lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium povede u pacientů ve zbývající populaci k expozici riziku poškození, pokud nejsou známy bezpečné prahové hodnoty retence dechelataného gadolinia v mozku a jiných tkáních v těle. Navíc není možné definovat dobu, po kterou by se nestihl projevit žádný potenciální nežádoucí účinek.

Vzhledem k důkazům týkajícím se akumulace gadolinia v mozku a pravděpodobným škodlivým účinkům, akumulaci gadolinia v jiných tkáních a zjištěnému souvisejícímu riziku a vzhledem k tomu, že méně omezující opatření k minimalizaci rizika nejsou proveditelná nebo nejsou dostatečná k tomu, aby snížila riziko akumulace gadolinia v mozku a jiných tkáních na přijatelnou úroveň, výbor PRAC považoval pozastavení rozhodnutí o registraci pro intravenózní lineární kontrastní látky obsahující gadolinium za nejvhodnější opatření ke zmírnění rizik souvisejících s těmito přípravky.

Konzultování odborníků

Výbor PRAC považoval za vhodné uskutečnit druhé setkání odborníků *ad hoc*, které by se zabývalo některými aspekty, jež byly součástí podrobných zdůvodnění předložených společnostmi Bracco a GE Healthcare.

Názory odborníků na opatření k minimalizaci rizik se celkově lišily.

Jedna skupina odborníků (včetně zástupce pacientů) podpořila doporučení výboru PRAC (tj. pozastavení rozhodnutí o registraci lineárních látek kromě přípravku Primovist a intraartikulárního přípravku Magnevist) a jeho zdůvodnění, s výjimkou pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku Multihance pro zobrazování jater vzhledem k neexistenci makrocyclických látek pro tuto indikaci a nedostupnosti přípravku Primovist v jednom členském státě. Bylo také zmíněno, že pokud jde o používání makrocyclických látek v klinické praxi, odborníci v současné době vyjadřují jen mírné nebo nulové obavy a současná obava ohledně bezpečnosti, která se týká všech kontrastních látek obsahujících gadolinium, vyplývá z klinického použití lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium.

Další skupina odborníků podpořila názor, že makrocyclické látky jsou stabilnější a jsou vhodnějšími kontrastními látkami první volby. Nepodpořila však pozastavení rozhodnutí o registraci lineárních látek, které by někteří radiologové za určitých podmínek mohli upřednostňovat kvůli jejich technickým vlastnostem (např. při zobrazování prsu nebo mozku), a to zejména v podmínkách, které nevyžadují

časté zobrazovací postupy, nebo v podmínkách, kdy mohou být použity jako látky „druhé volby“. Podle tohoto názoru by bylo důležité tuto strategii doplnit také snahou o lepší informovanost zdravotnických pracovníků, a to především lékařů, kteří indikují zobrazovací vyšetření, o volbě kontrastních látek v závislosti na různých podmínkách a indikacích, aby bylo možné zvýšit celkové povědomí o analýze rizik a přínosů.

V této skupině odborníků byl rovněž zastoupen kompromisní názor, který spočíval v tom, že rozhodnutí o registraci lineárních látek by nemělo být pozastaveno, ale že makrocyclické látky by měly být používány jako kontrastní látky první volby (s výjimkou při zobrazování jater), pokud držitelé rozhodnutí o registraci nepředloží relevantní údaje ze studií, ze kterých jasně vyplynou vynikající výsledky léčby pacientů za použití lineárních látek ve srovnání s použitím makrocyclických látek.

V případě všech kontrastních látek obsahujících gadolinium odborníci uvedli, že by měly být zavedeny obecné zásady „co nejnižší rozumně dosažitelné úrovně“ a že expozice všem kontrastním látkám obsahujícím gadolinium by měla být minimalizována buď snížením dávky, nebo použitím alternativních diagnostických metod, je-li to možné.

Podrobné závěry ze setkání lze nalézt v příloze 11 hodnotící zprávy výboru PRAC.

Konečný poměr přínosů a rizik

Lineární přípravky s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium

Vzhledem k důkazům o akumulaci kontrastních látek obsahujících gadolinium v mozku, skutečnosti, že lineární sloučeniny byly v mozku detekovány v mnohem vyšším množství než makrocyclické sloučeniny, a k tomu, že přetrvávají v mozku delší dobu, a vzhledem k toxicitě gadolinia v neklinických studiích, závažným obavám týkajícím se možného neurologického poškození, ukládání v jiných tkáních a jejich potenciálním rizikům a zjištěným rizikům spojeným s používáním lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium (včetně rizika nefrogenní systémové fibrózy a ložisek souvisejících s gadolнием) a vzhledem k celkovému bezpečnostnímu profilu těchto látek výbor PRAC trval na svém závěru, že přínos z hlediska zvýšení kontrastu na snímcích z magnetické rezonance při použití intravenózních lineárních látek nepřevyšuje známá a potenciální rizika těchto přípravků.

Výbor PRAC rovněž hodnotil dvě lineární kontrastní látky obsahující gadolinium, kyselinu gadoxetovou (přípravek Primovist) a kyselinu gadobenovou (přípravek Multihance). Tyto přípravky jsou vychytávány játry, a mají proto klinický význam pro zobrazování nedostatečně vaskularizovaných jaterních lézí, zejména při zobrazování v opožděné fázi, které nemohou být dostatečně zkoumány s použitím látek, které nejsou vychytávány játry, a tím umožňují včasnou diagnostiku potenciálně život ohrožujících onemocnění. Výbor PRAC proto usoudil, že přínosy kyseliny gadobenové a kyseliny gadoxetové převyšují jejich rizika v souvislosti se zobrazováním jater v opožděné fázi. Výbor PRAC se však domníval, že klinická užitečnost, která převáží rizika spojená s akumulací gadolinia, je omezena na zobrazování jater v opožděné fázi, a proto doporučil, aby byla indikace kyseliny gadobenové omezena pouze na toto použití. Výbor PRAC konstatoval, že kyselina gadoxetová je indikována pouze u zobrazení jater.

Makrocyclické kontrastní látky obsahující gadolinium

Vzhledem k velmi nízkému potenciálu retence gadolinia ve tkáních, jejich stabilitě a nízkému riziku dechelatace výbor PRAC trval na svém doporučení, že přínosy makrocyclických látek převyšují jejich rizika. Výbor PRAC doporučil omezit použití na nejnižší dávku, která zprostředkovává dostatečné zvýšení kontrastu pro diagnostické účely, a uvést příslušné upozornění v informacích o přípravku s cílem minimalizovat možnost akumulace gadolinia v mozku a dalších orgánech a tkáních.

Intraartikulární přípravky s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium

Výbor PRAC rovněž trval na svém stanovisku, že přínosy intraartikulární formy lineární kontrastní látky obsahující gadolinium přípravku Magnevist převyšují její rizika (za předpokladu změn v informacích o přípravku), protože se podává ve velmi nízkých dávkách a představuje nízké riziko akumulace v tkáních.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že

- Údaje o stabilitě a údaje z *in vitro* a neklinických studií ukazují, že lineární kontrastní látky obsahující gadolinium uvolňují gadolinium z molekul ligandu ve větší míře než makrocyclické látky.
- Gadolinium bylo měřeno v mozku, a to jak nepřímo v rámci studií prokazujících zvýšení intenzity signálu, tak přímo ve studiích měření koncentrací gadolinia pomocí hmotnostní spektrometrie včetně metod, které umožňují lokalizaci v mozku (LA-ICP-MS) a oddělení druhů gadolinia (GPC-MS).
- Na základě neklinických údajů vykazují lineární i makrocyclické látky schopnost distribuce do mozku. Lineární látky jsou však zadržovány a přetrvávají až jeden rok nebo déle. Makrocyclické látky vykazují pouze přechodné zvýšení gadolinia v mozku a jsou brzy odstraněny.
- Přestože dosud nebyly v souvislosti s akumulací gadolinia v mozku prokázány žádné nežádoucí neurologické účinky, jako jsou kognitivní nebo pohybové poruchy, jsou dlouhodobé údaje o bezpečnosti omezené. Škodlivé účinky a potenciální interakce s chorobnými procesy jsou pravděpodobně vzhledem k údajům podporujícím dechelataci lineárních látek *in vivo* a známé toxicitě nechelátovaného gadolinia. Toxicita byla zaznamenána i v jiných tkáních, kde se akumuluje (včetně nefrogenní systémové fibrózy, kožních ložisek), a vyplývá i z neklinických údajů.
- Akumulace gadolinia byla rovněž hlášena v neklinických a klinických studiích v řadě dalších tkání, včetně jater, ledvin, svalů, kůže a kostí. Důkazy silně naznačují korelaci mezi možným uvolňováním gadolinia z ligandu a mírou retence v těchto tkáních a orgánech.
- Lineární kontrastní látky obsahující gadolinium jsou spojeny s významným rizikem nefrogenní systémové fibrózy, i když současná opatření k minimalizaci rizik se na základě spontánního hlášení nežádoucích účinků v souvislosti s přípravky jeví jako účinná.
- Kromě nefrogenní systémové fibrózy existují také důkazy o tom, že s expozicí lineárním kontrastním látkám obsahujícím gadolinium souvisejí další škodlivé účinky, a to zejména kožní ložiska související s gadoliniem.
- Klinické studie, jak observační, tak intervenční, které se plně zabývají závažnými obavami týkajícími se možných neurologických účinků, se považují za neproveditelné v přiměřené časové lhůtě, a to v důsledku rozsahu potenciálních výsledků, které jsou předmětem zájmu, požadavku na dlouhodobé sledování a heterogenity populace pacientů, kteří podstoupí zobrazování magnetickou rezonancí.
- Výbor PRAC vyhodnotil možnosti opatření k minimalizaci rizik. Vzhledem k tomu, že nebylo možné identifikovat žádnou specifickou skupinu pacientů s nižším rizikem akumulace v mozku nebo bezpečnou prahovou mírou pro retenci v mozku, omezení používání lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium na určité indikace nebo určité skupiny pacientů se považovalo za nevhodné. Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že existují praktické problémy týkající se účinného omezení počtu podaných dávek během života pacienta.
- Výbor PRAC usoudil, že riziko související s lineárními intravenózními kontrastními látkami obsahujícími gadolinium – kyselinou gadobenovou (u všech indikací kromě zobrazování jater), gadodiamidem, kyselinou gadopentetovou a gadoversetamidem – s ohledem na celkový bezpečnostní profil, včetně dalšího potenciálního rizika poškození mozku a akumulace v jiných tkáních, převyšuje přínosy.

- Výbor PRAC vzal v úvahu, že lineární intravenózní látky, přípravky Multihance (kyselina gadobenová) a Primovist (kyselina gadoxetová), jsou vychytávány játry, a mají proto klinický význam pro zobrazování nedostatečně vaskularizovaných jaterních lézí, zejména při zobrazování v opožděné fázi, které nemohou být adekvátně zkoumány s použitím látek, které nejsou vychytávány játry, a tím umožňují včasnou diagnostiku potenciálně život ohrožujících onemocnění. Výbor PRAC proto usoudil, že přínosy kyseliny gadobenové a kyseliny gadoxetové převyšují rizika spojená s těmito přípravky v souvislosti se zobrazováním jater.
- Pokud jde o přípravek Magnevist (kyselina gadopentetová) pro intraartikulární injekční podání, výbor PRAC se vzhledem k nízké dávce, omezené možnosti opakované expozice u pacientů a absenci důkazů o akumulaci v mozku domníval, že přínosy tohoto přípravku převyšují jeho rizika.

Vzhledem k výše uvedenému dospěl PRAC k závěru, že:

Poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících intravenózní gadobutrol, kyselinu gadoterovou, gadoteridol, kyselinu gadoxetovou, intravenózní kyselinu gadobenovou v indikaci zobrazování jater, intraartikulární kyselinu gadoterovou a intraartikulární kyselinu gadopentetovou je příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku, a to:

- změny podmínek rozhodnutí o registraci pro intraartikulární lineární látku kyselinu gadopentetovou (přípravek Magnevist) a intravenózní lineární látky kyselinu gadoxetovou (přípravek Primovist) a kyselinu gadobenovou (přípravek Multihance) se změnami v bodech 4.1, 4.2, 4.4 a 5.2 souhrnu údajů o přípravku, včetně odstranění indikací,
- změny podmínek rozhodnutí o registraci pro makrocyclické látky (gadoteridol (přípravek Prohance), gadobutrol (přípravek Gadovist), kyselina gadoterová (přípravky Dotarem a Artirem)) se změnami v bodech 4.1 a 4.2 souhrnu údajů o přípravku.

Poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících intravenózní kyselinu gadobenovou (ve všech ostatních indikacích kromě zobrazování jater), gadodiamid, kyselinu gadopentetovou (intravenózní forma) a gadoversetamid již není příznivý a tato rozhodnutí o registraci by měla být pozastavena.

S ohledem na zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci výbor PRAC doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci poskytli důkazy:

- o klinicky významných přínosech, jež v současné době nejsou u identifikované populace nebo u identifikované indikace stanoveny, nebo které převyšují rizika související s přípravkem,
- nebo že přípravek (potenciálně modifikovaný, nebo nikoliv) nepodléhá významné dechelataci a nevede k retenci gadolinia v lidských tkáních včetně mozku.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Výbor CHMP zvážil doporučení výboru PRAC a dospěl k závěru, že jsou nezbytná následující objasnění zdůvodnění a doporučení výboru PRAC:

S ohledem na tvrzení o brzkém odstranění makrocyclických látek („makrocyclické látky vykazují pouze přechodné zvýšení gadolinia v mozku a jsou brzy odstraněny“), považoval výbor CHMP za dostatečné zohlednit pozorování týkající se skutečnosti, že měření gadolinia v mozku v delších intervalech vykazuje rozdíly mezi lineárními a makrocyclickými látkami v akumulaci v průběhu času. Proto nebylo toto stanovisko zachováno.

Výbor CHMP dále posoudil tvrzení týkající se možného poškození v souvislosti s akumulací gadolinia v mozku: *„Přestože nebyly v souvislosti s akumulací gadolinia v mozku prokázány žádné nežádoucí neurologické účinky, jako jsou kognitivní nebo pohybové poruchy, jsou dlouhodobé údaje o bezpečnosti omezené. Škodlivé účinky a potenciální interakce s chorobnými procesy jsou možné vzhledem k údajům podporujícím dechelataci lineárních látek in vivo a známé toxicitě nechelatovaného gadolinia na základě neklinických údajů.“* Vzhledem k rozsáhlé expozici a absenci klinických nebo neklinických nežádoucích důsledků akumulace gadolinia v mozku se výbor CHMP domníval, že tyto škodlivé účinky a potenciální interakce s chorobnými procesy jsou „možné“ spíše než „pravděpodobné“, jelikož „pravděpodobné“ by znamenalo silnější potenciál pro rozvoj poškození. V tomto smyslu bylo rovněž odstraněno slovo „dosud“.

Důvod týkající se kožních ložisek (*„kromě nefrogenní systémové fibrózy existují také důkazy o tom, že s expozicí lineárním kontrastním látkám obsahujícím gadolinium souvisejí další škodlivé účinky, a to zejména kožní ložiska související s gadolinem“*) je založen na omezeném počtu případů, a výbor CHMP proto nepovažoval tuto skutečnost za relevantní důvod pro pozastavení rozhodnutí o registraci některých intravenózních lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium.

Pokud jde o podmínku pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci, že držitel rozhodnutí o registraci předloží důkaz, *„že přípravek (potenciálně modifikovaný, nebo nikoliv) nepodléhá významné dechelataci a nevede k retenci gadolinia v lidských tkáních včetně mozku“*, výbor CHMP s návrhem souhlasil, považoval nicméně za nezbytné objasnit význam této podmínky, aby se předešlo nedorozuměním. Podmínka by tedy neměla zahrnovat slovní spojení „v lidských tkáních včetně mozku“.

Dále výbor CHMP využil příležitosti k objasnění skutečnosti, že toxické účinky nechelatovaného gadolinia, o kterých se diskutovalo v neklinické části výše uvedeného vědeckého zdůvodnění, byly v souvislosti s kontrastními látkami obsahujícími gadolinium pozorovány na kůži a v jiných tkáních (což vedlo k rozvoji nefrogenní systémové fibrózy a kožních ložisek) a má se za to, že souvisejí s gadolinem uvolněným z chelátu. Výbor CHMP navíc zaznamenal, že změny v příbalové informaci pro přípravek Multihance (kyselina gadobenová) nebyly v hodnotící zprávě výboru PRAC plně provedeny. Správné znění je uvedeno v příloze tohoto stanoviska.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- Údaje o stabilitě a údaje z *in vitro* a neklinických studií ukazují, že lineární kontrastní látky obsahující gadolinium uvolňují gadolinium z molekul ligandu ve větší míře než makrocyclické látky.
- Gadolinium bylo měřeno v mozku, a to jak nepřímo v rámci studií prokazujících zvýšení intenzity signálu, tak přímo ve studiích měření koncentrací gadolinia pomocí hmotnostní spektrometrie včetně metod, které umožňují lokalizaci v mozku (LA-ICP-MS) a oddělení druhů gadolinia (GPC-MS).
- Na základě neklinických a klinických údajů vykazují lineární i makrocyclické látky schopnost distribuce do mozku. Po použití lineárních látek se však gadolinium udržuje delší dobu na měřitelných úrovních a přetrvává až jeden rok nebo déle.
- Přestože nebyly v souvislosti s akumulací gadolinia v mozku prokázány žádné nežádoucí neurologické účinky, jako jsou kognitivní nebo pohybové poruchy, jsou dlouhodobé údaje o bezpečnosti omezené. Škodlivé účinky a potenciální interakce s chorobnými procesy jsou možné vzhledem k údajům podporujícím dechelataci lineárních látek *in vivo* a známé toxicitě nechelatovaného gadolinia na základě neklinických údajů.
- Akumulace gadolinia byla rovněž hlášena v neklinických a klinických studiích v řadě dalších tkání, včetně jater, ledvin, svalů, kůže a kostí. Důkazy silně naznačují korelaci mezi možným uvolňováním gadolinia z ligandu a mírou retence v těchto tkáních a orgánech.
- Lineární kontrastní látky obsahující gadolinium jsou spojeny s významným rizikem nefrogenní systémové fibrózy, i když současná opatření k minimalizaci rizik se na základě spontánního hlášení nežádoucích účinků v souvislosti s přípravky jeví jako účinná.
- Klinické studie, jak observační, tak intervenční, které se plně zabývají závažnými obavami týkajícími se možných neurologických účinků, se považují za neproveditelné v přiměřené časové lhůtě, a to v důsledku rozsahu potenciálních výsledků, které jsou předmětem zájmu, požadavku na dlouhodobé sledování a heterogenity populace pacientů, kteří podstoupí zobrazování magnetickou rezonancí.
- Výbor CHMP vyhodnotil možnosti opatření k minimalizaci rizik. Vzhledem k tomu, že nebylo možné identifikovat žádnou specifickou skupinu pacientů s nižším rizikem akumulace v mozku nebo bezpečnou prahovou mírou pro retenci v mozku, omezení používání lineárních kontrastních látek obsahujících gadolinium na určité indikace nebo určité skupiny pacientů se považovalo za nevhodné. Výbor CHMP rovněž dospěl k závěru, že existují praktické problémy týkající se účinného omezení počtu podaných dávek během života pacienta.
- Výbor CHMP usoudil, že riziko související s lineárními intravenózními kontrastními látkami obsahujícími gadolinium – kyselinou gadobenovou (u všech indikací kromě zobrazování jater), gadodiamidem, kyselinou gadopentetovou a gadoversetamidem – s ohledem na celkový bezpečnostní profil, včetně dalšího potenciálního rizika poškození mozku a akumulace v jiných tkáních, převyšuje přínosy.
- Výbor CHMP vzal v úvahu, že lineární intravenózní látky, přípravky Multihance (kyselina gadobenová) a Primovist (kyselina gadoxetová), jsou vychytávány játry, a proto mají klinický význam pro zobrazování nedostatečně vaskularizovaných jaterních lézí, zejména při zobrazování v opožděné fázi, které nemohou být adekvátně zkoumány s použitím látek, které nejsou vychytávány játry, a tím umožňují včasnou diagnostiku potenciálně život ohrožujících onemocnění.

Výbor CHMP proto usoudil, že přínosy kyseliny gadobenové a kyseliny gadoxetové převyšují rizika spojená s těmito přípravky v souvislosti se zobrazováním jater.

- Pokud jde o přípravek Magnevist (kyselina gadopentetová) pro intraartikulární injekční podání, výbor CHMP se vzhledem k nízké dávce, omezené možnosti opakované expozice u pacientů a absenci důkazů o akumulaci v mozku domníval, že přínosy tohoto přípravku převyšují jeho rizika.

Celkový závěr

Výbor CHMP se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících intravenózní gadobutrol, kyselinu gadoterovou, gadoteridol, kyselinu gadoxetovou, intravenózní kyselinu gadobenovou v indikaci zobrazování jater, intraartikulární kyselinu gadoterovou a intraartikulární kyselinu gadopentetovou zůstává příznivý za předpokladu provedení změn v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících intravenózní gadobutrol, kyselinu gadoterovou, gadoteridol, kyselinu gadoxetovou, intravenózní kyselinu gadobenovou v indikaci zobrazování jater, intraartikulární kyselinu gadoterovou a intraartikulární kyselinu gadopentetovou.

Výbor CHMP se dále domnívá, že poměr přínosů a rizik intravenózních léčivých přípravků obsahujících gadodiamid, kyselinu gadopentetovou a gadoversetamid již není příznivý.

Výbor CHMP proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci intravenózních léčivých přípravků obsahujících gadodiamid, kyselinu gadopentetovou a gadoversetamid.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci intravenózních léčivých přípravků obsahujících gadodiamid, kyselinu gadopentetovou a gadoversetamid musí držitel(é) rozhodnutí o registraci předložit důkazy:

- o klinicky významných přínosech, jež v současné době nejsou u identifikované populace nebo u identifikované indikace stanoveny, nebo které převyšují rizika související s přípravkem,
- nebo že přípravek (potenciálně modifikovaný, či nikoliv) nepodléhá významné dechelataci a nevede k retenci gadolinia v tkáních.

Výbor CHMP dále souhlasil s tím, že držitelé rozhodnutí o registraci by měli prostřednictvím společného dopisu zaslat zdravotnickým pracovníkům informace, s čímž držitelé rozhodnutí o registraci souhlasili.