

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k arutas inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee 6. juulil 2017 vastu võetud soovitus.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkõkkuvõte

Taust

Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained on paramagnetilise gadoliinium(III) kompleksid mitmesuguste orgaaniliste kelaatoritega. Neid kasutatakse magnetresonantstomograafias (MRT) ja magnetresonantsangiograafias (MRA) kontrastainena. Gadoliiniumi sisaldavaid kontrastaineid võib eristada struktuuri järgi: lineaarsed (gadodiamiid, gadopenteethape, gadobeenhape, gadokseethape, gadoversetamiid) või makrotsüklilised (gadoteridool, gadobutrool, gadoteerhape), samuti tekkinud kompleksi kogulaengu järgi (ioonide või mitteioonide).

Direktiivi 2010/83/EÜ artikli 31 kohase, 2010. aastal valminud eelmise esildismenetluse järel oli inimravimite komitee arvamisel, et gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamine on seotud nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) tekkeriskiga. NSF on raske ja eluohtlik sündroom, mille korral tekib neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel naha, liigese ja siseelundite fibroos. Inimravimite komitee oli arvamisel, et NSF-i risk on gadoliiniumi sisaldavatel eri kontrastainetel erinev, mistõttu jagati gadoliiniumi sisaldavad kontrastained kolme NSF-i riskirühma: suure, keskmise ja väikese riskiga kontrastained.

Pärast esildismenetluse valmimist on avaldatud mitu loom- ja inimuuringut, milles gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete manustamise järel kirjeldati gadoliiniumi akumulierimist kudedesse, näiteks maksa, neerudesse, lihastesse, nahka ja luudesse. Peale selle on hiljutistes väljaannetes kirjeldatud gadoliiniumi akumulierumist ka peajaju.

2016. aasta jaanuaris vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajakohastatud perioodilise ohutusaruande ühekordse hindamise menetluse (PSUSA) raames läbi kogu kättesaadava kirjanduse ja andmed gadoliiniumi akumulierumise kohta peajaju, ning soovitas kõigi gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete ravimiteabest eemaldada väited, et toimeained ei läbi kahjustamata hematoentsefaalbarjääri. Nende tulemuste kajastamiseks paluti müügilubade hoidjatel uuendada asjaomaste kontrastainete riskijuhtimiskavade ohutusteavet. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli siiski arvamisel, et peajaju akumulierumise ja selle kliiniliste tagajärgede teavet peab sobivas raamistikus edasi uurima, seega on vaja vaadata andmed läbi Euroopa Liidu tasandil.

Euroopa Komisjon algatas 9. märtsil 2016 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud küsimuste mõju gadoliiniumi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse raames läbi kõik kättesaadavad andmed gadodiamiidi, gadopenteethapet, gadobeenhapet, gadokseethapet, gadoteridooli, gadobutrooli, gadoteerhapet ja gadoversetamiidi sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Kasulikkus

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasulikkus on tõendatud selle alusel, et need parandavad magnetresonantstomograafia (MRT) kujutiste kvaliteeti võrreldes kontrastaineta MRT-uuringutega,

toetades kontrastainega uuringute diagnostilist täpsust haiguste tuvastamisel, prognoosimisel ja patsientide käsitlemisel konkreetse kliinilise tulemuse saavutamiseks. Tõendatud on kontrastaine kasutamise tähtsus eri kehapiirkondade ja siseelundite anatoomia, füsioloogia ja funktsioonide visualiseerimisel osana mitmesuguste haiguste, sealhulgas vähkkasvajate, põletikuliste haiguste ja degeneratiivsete seisundite diagnostilisel käsitlemisel.

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete heakskiidetud näidustused on üldised ja seotud kogu organismi, sealhulgas kõigi elundite piltagnostikaga, v.a selliste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete korral, mida kasutatakse spetsiifiliste füüsikalise-keemiliste omadustega sihtnäidustuste esiletoomiseks.

Maksa piltagnostikas on mõne gadoliiniumi sisaldava kontrastaine korral võimalik kasutada hilisfaasi piltagnostikat. Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamisel on võimalik maksa kahefaasiline kontrasteerimine MRT-uuringu ajal:

- dünaamiline faas, kus maksa piltagnostikas kasutatakse kontrastainena kõiki gadoliiniumi sisaldavaid müügiloaga kontrastaineid;
- hilisfaas, mis põhineb gadoliiniumi sisaldava kontrastaine selektiivsel haaramisel funktsioneerivatesse hepatotsüütidesse, mille tulemusena paraneb normaalse maksaparenhüümi kontrasteerimine ja visualiseerimine ning selliste koldemuutuste nagu tsüstid ja hepatotsellulaarsed kartsinoomid eristamine ja tuvastamine.

Hepatotsüütidesse haaramist on kirjeldatud kahe lineaarse gadoliiniumi sisaldava kontrastaine (gadokseethappe ja gadobeenhappe) korral ning need on ainsad maksaspetsiifilised kontrastained, millega on võimalik saavutada nii dünaamiline kui ka hilisfaasi kontrasteerimine. See on kliiniliselt oluline kasulik toime, sest see võimaldab tugevalt vaskulariseerunud maksakollete kontrasteerimist dünaamilises faasis ja samuti tuvastada ainult hilisfaasis nähtavaid koldeid.

Gadokseethappe maksahaare on suur, seda manustatakse väikeses annuses (0,025 mmol kehamassi kg kohta) ja hilisfaasi uuring toimub lühikese aja pärast (20 minutit). See on maksa piltagnostikas osutunud kliiniliselt kasulikuks. Seega ollakse arvamusel, et gadokseethappe kasutamine on seotud täiendava kasulikkusega patsientide käsitlemisel, kusjuures kokkupuude gadoliiniumiga on väike, sest manustatakse väike kogus, maksahaare on suur ja hilisfaasi uuring toimub lühikese aja pärast.

Ka maksa uuringutel on tõendatud gadobeenhappe kasulikkus, kuid selle maksahaare on väiksem, kasutama peab suuremat annust (0,05 mmol/kg) ja hilisfaasi piltuuringut saab alustada pikema aja pärast (40 minutit).

Lisaks sellele on kaks gadoliiniumi sisaldavat kontrastainet (gadopenteethape ja gadoteerhape) heakskiidetud intraartikulaarseks kasutamiseks magnetresonants-arthrograafias (MRA) ja need võimaldavad kontrasteerida spetsiifilisi koldemuutusi. Neid kontrastaineid manustatakse väikeses kontsentratsioonis, mis on ligikaudu 200 korda väiksem kui intravenoosetel gadoliiniumi sisaldavatel kontrastainetel, ja võimalus, et patsientidele manustatakse kontrastainet korduvalt, on MRA korral väiksem kui intravenoosse kontrastaine näidustustel.

Riskid

Mittekliinilised andmed

Kelaatumata gadoliiniumi toksilisus

Mittekliinilistes uuringutes on tõendatud kelaatumata gadoliiniumi toksilisus, mille toimed on näiteks rakunekroos, fibroos ja mineraalainete ladestumisega seotud kahjustused. Roti neuronite *in vitro*

uurings esines oksüdatiivse kahjustuse kaudu gadoliiniumi indutseeritud tsütotoksilisus. Peale selle on gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete toksilisi toimeid täheldatud muudes elundites, näiteks neerudes (põhjustades NSF-i) ja nahas (põhjustades nahapaksendeid), mida seostatakse kelaadist vabanenud gadoliiniumiga.

Gadoliiniumi ladestumine peajju

Kirjanduses on üha rohkem tõendeid, et gadoliinium ladestub peajju. Olemas on mitu publikatsiooni roti mudelite kohta, millega on tõendatud lineaarsete kontrastainete manustamise järgne T1-kaalutud signaali tugevnemine väikeaju süvatumades, millele inimestel vastab hammastuum.

Gadobenaatdimeglumiini (Multihance) või gadopentetaatdimeglumiini (Magnevist) kasutamisel oli kontrasteerumine intensiivsem kui gadodiamiidi korral. Gadoteraatmeglumiini (Dotarem) korral sellist kontrasteerumist ei täheldatud.

Edasistes uuringutes on proovitud iseloomustada ja kvantifitseerida peajju ladestuva gadoliiniumi kogust. Rottide uuringutes leiti gadoliiniumi sisaldava lineaarse kontrastaine korduva manustamise järel roti peajus jääk-gadoliiniumi vähemalt kolmes vormis: väikeste lahustuvate molekulidena, mis eeldatavalt on gadoliiniumi sisaldav lagunemata kontrastaine, lahustuvate makromolekulidena ja enim mittelahustuvas vormis. Lineaarseid kontrastaineid saanud loomade peajus olevad lahustuvad fraktsioonid sisaldasid teatud osa makromolekule; makrotsüklilisi kontrastaineid saanud loomade peajus gadoliiniumiga seotud makromolekule ei tuvastatud. Suurim kogus gadoliiniumi leiti roti peajust gadodiamiidi korral ning sellele järgnesid gadobenaat ja gadopentetaat.

Rottide uuring kinnitas ka tähelepanekut, et gadoliiniumi annussõltuv kontsentratsioon peajus on lineaarsete kontrastainete korral tõenäoliselt seotud kumulatiivse annuse ja mitte niivõrd ühe suure või korduvate väikeste annuste kasutamisega.

Ka mittekliiniliste ajukoe elektronmikroskoopuuringute andmed tõendavad filamentoosete elektrontihedate gadoliiniumiladestuste esinemist piirkondades, kus pärast gadodiamiidi manustamist on täheldatud T1-signaali hüperintensiivsust.

Mittekliinilised andmed tõendavad samuti, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral on võimalik gadoliiniumi vabanemine peajus selle kelaativa ligandi küljest; gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliliste kontrastainete korral ei ole kelaativa ligandi vabanemist täheldatud.

Makromolekulidega seotud gadoliiniumil on eeldatavalt suurem relaksatsioon ja see suudab tekitada T1-kaalutud signaali väiksema kontsentratsiooni korral.

Makromolekulidega seondunud lahustuva gadoliiniumi täpne molekulivorm ei ole teada, kuid usutav on makromolekulide seondumine kelaadist vabanenud (dekelaatunud) Gd^{3+} -iooniga.

Gadoliiniumi vabanemise potentsiaal peajus on eeldatavalt suurem lineaarsete kontrastainete korral, mille kineetiline ja termodünaamiline stabiilsus on väiksem ning millest seetõttu vabaneb gadoliinium koekeskonda kergemini. On mõistlik eeldada, et gadoliinium võib vabaneda gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kelaatidest ja seonduda inimese peajus makromolekulidega samamoodi kui näriliste ajus.

Gadoliiniumi peajus püsimise kestus

Mittekliinilistes uuringutes hinnatud lineaarsete kontrastainete korral on tõendatud T1-signaali intensiivsuse püsimine väikeaju süvatumades vähemalt 1 aasta jooksul, ilma et intensiivsus oleks vähenenud. Gadodiamiidi kroonilise toksilisuse uuringutes on tõendatud, et gadoliiniumi kontsentratsioon peajus oli väiksem 1 nädal pärast manustamist. Kontsentratsioon püsis väike ka 20 nädala pärast ning selle täiendavat vähenemist ei täheldatud ka 50. nädalaks, mis tähendab, et

gadoliinium püsib peaaug kava ning vähemalt 1 aasta jooksul ei täheldatud gadoliiniumi kliirensit. Ka muude lineaarsete kontrastainete (gadopenteethappe ja gadobeenhappe) manustamise järel püsib gadoliinium peaaug sama kava ja samas kontsentratsioonis.

Makrotsükliiliste kontrastainete kasutamisel täheldati ainult mööduvat T1-signaali intensiivsuse ja gadoliiniumi kontsentratsiooni suurenemist (möödetuna ICP-MS-meetodiga,¹ mis ei võimalda eristada gadoliiniumi molekulivorme). Ühes uuringus tõendati, et 1 aasta pärast makrotsükliilise gadoteerhappe manustamist oli gadoliiniumi kontsentratsioon peaaug üle 30 korra väiksem kui gadodiamiidi kasutamisel (lineaarne kontrastaine).

Ühes uuringus tõendati, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete gadodiamiidi ja gadobeenhappe manustamine otse liikvorisse suurendas väikeaju süvatumades signaali intensiivsust kuni 5 nädala jooksul pärast manustamist. Makrotsükliilise kontrastaine gadobutrooli korral hüperintensiivsust selle ajavahemiku järel ei täheldatud.

Seega tõendavad andmed, et lineaarsed kontrastained ladestuvad peaaugu, kus need püsivad vähemalt 1 aasta. Andmed tõendavad ka, et makrotsükliilised kontrastained ladestuvad peaaugu, kuid nende kasutamisel esineb ainult ajutine gadoliiniumi kontsentratsiooni suurenemine ning need kontrastained eemalduvad peaaugst vara.

Kliinilised andmed

Akumuleerumine peaaugu

Mitmes inimuuringus on täheldatud gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise järel tehtud kontrasteerimata uuringutes hammastuuma (*nucleus dentatus*) ja kahkjaskera (*globus pallidus*) kontrasteerumist. Mitmes uuringus on ilmnenu gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega kokkupuute kordade arvu ja signaaliintensiivsuse muutuste korrelatsioon. See seos toetab veelgi MRT-uuringute tõlgendusi tõendina, et gadoliiniumi akumulereerumine peaaugu on põhjuslikult seotud kokkupuutega gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega.

T1-signaali tugevnenemist on dokumenteeritud mitmes mittekliinilises ja kliinilises uuringus, mis tõendab, et andmed on järjepidevad hiirtel, rottidel ja inimestel, mis kinnitab signaali intensiivsuse täheldatud suurenemiseusaldusväärsust.

Hilisemates MRT-uuringutes on dokumenteeritud signaaliintensiivsuse suurenemine peaaug ka seoses gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliiliste kontrastainete kasutamisega, mis tähendab, et ka need kontrastained võivad põhjustada gadoliiniumi ladestumist peaaugu. Nendel uuringutel on siiski olulisi piiranguid (nt ei olnud uuringutes võimalik välistada uuringuperioodile eelnevat kokkupuudet gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega) ja seega ei ole nende põhjal võimalik tõestada põhjuslikku seost makrotsükliiliste kontrastainetega.

Lahangul võetud koeprouvide andmed tõendavad, et suurim gadoliinium kontsentratsioon peaaug esines patsientidel, kellele oli mitu korda manustatud gadodiamiidi, mis tähendab, et manustatud annuste arv mõjutab gadoliiniumi ladestumist. Uuringus leiti ka, et signaaliintensiivsuse muutused on tugevas korrelatsioonis ICP-MS-meetodiga tuvastatud gadoliiniumi kogusega.

Gadoliiniumi peaaug püsivuse pikaajalised kliinilised tagajärjed ei ole veel teada. Kuigi gadoliiniumi peaaugu akumulereerumisest tingitud neuroloogilisi kõrvaltoimeid ei ole veel kirjeldatud, on pikaajalised ohutusandmed piiratud. Arvestades stabiilsuse andmeid, mis tõendavad lineaarsete kontrastainete kelaatide lagunemist *in vivo* ja kelaatumata gadoliiniumi teadaolevaid toksilisi toimeid, on usutav kahjulike toimete esinemine ja võimalik vastasmõju haigusprotsessidega. Asjaomaste ajupiirkondade

¹ ICP-MS (*inductively coupled plasma mass spectrometry*): induktiivsidesestunud plasma mass-spektromeetria

(sh hammastuuma ja kahkjaskera) teadaolevate funktsioonide põhjal võivad need kahjulikud toimed olla näiteks peenmotoorika või kognitiivsete funktsioonide kahjustus, eriti kaasuva neuroloogilise haigusega patsientidel, kui haigus võib kahjulikke mõjusid maskeerida. Need kahjulikud toimed võivad olla hilised ja vähe väljendunud.

Peale selle oletatakse, et gadoliiniumi ladestumine võib süvendada olemasolevaid põletikulisi haigusi, sest täheldatud on gadoliiniumi akumulereerumist põletikukolletesse. Seda asjaolu arutati ajutise eksperdirühma koosolekul kliiniliste ekspertidega, kes kinnitasid seose võimalikkust, kuid see on seni veel tõendamata. Ekspertide arvates on usutav, et gadoliiniumi püsimisega peaaug võib seostada kahjulikke kliinilisi tagajärgi.

Samuti oletatakse, et mõnes koes, eriti luudes olevad gadoliiniumi ladestused võivad vabaneda hiljem, näiteks luutiheduse vähenemise korral vananedes või raseduse/imetamise ajal, mille korral puutub patsient uuesti kokku süsteemselt levinud gadoliiniumiga.

Neerufunktsiooni kahjustuse mõju

Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained erituvad peamiselt neerude kaudu ja neerufunktsiooni raske kahjustuse tõttu pikenenud eliminatsiooniaeg võib teoreetiliselt suurendada gadoliiniumi akumulereerumist ajukoos.

Inimeste kohta teadaolevad andmed toetavad järeldust, et kuigi neerufunktsiooni kahjustus ei ole peaaugu signaaliintensiivsuse suurenemise eeltingimus, suurendab neerufunktsiooni kahjustus gadoliiniumi peaaugu akumulereerumise ulatust ja signaali hüperintensiivsust.

Ka on teada, et neerufunktsiooni kahjustus pikendab gadoliiniumi püsimist roti organismis, mis on kooskõlas gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete omadusega vabastada *in vivo* gadoliiniumi. Gadoliiniumi korduvat manustamist neerupuudulikkusega rottidele seostati T1-signaali suurenemisega väikeaigu süvatumades võrreldes kontrollloomadega, kelle neerufunktsioon oli normaalne.

Seega võib järeldada, et neerufunktsiooni kahjustus ei ole gadoliiniumi ladestumise eeltingimus, kuid see võib siiski suurendada peaaugu ladestuva gadoliiniumi kogust.

Muud ohutusaspektid

Nefrogeenne süsteemne fibroos (NSF)

Gadoliiniumi vabanemine neerufunktsiooni raske kahjustusega patsientidel võib põhjustada nefrogeenset süsteemset fibroosi (NSF), mis on naha, liigeste ja siseelundite fibroosiga kulgev raske ja eluohtlik sündroom. Kõik gadoliiniumi sisaldavad kontrastained erituvad teatud määral neerude kaudu, mis varieerub 50%-st (gadokseethape) kuni 100%-ni (enamik selle klassi kontrastaineid). Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete eliminatsioon on neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel seega vähenenud. Peamised tegurid, mis soodustavad NSF-i teket, on pikenenud eliminatsiooniaeg neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ja gadoliiniumi vabanemine gadoliiniumi sisaldavatest kontrastainetest.

Gadoliiniumi sisaldavad ravimid on klassifitseeritud NSF-i riskikategooria järgi ning NSF-i suurema riskiga ravimite ravimiteabes on hoiatused ja piirangud nende kasutamise kohta neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, sealhulgas NSF-i suure riskiga ravimite kasutamise vastunäidustus neerufunktsiooni raske kahjustuse või ägeda neerukahjustusega patsientidel ja soovitus kasutada väikese riskiga ravimeid.

Gadoliiniumi sisaldavad lineaarsed kontrastained on seotud NSF-i tekke olulise riskiga. Spontaansete kõrvaltoimeteadete aastaanalüüside alusel näib, et võetud riskivähendusmeetmed on efektiivsed.

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus või anafülaktoidsed reaktsioonid gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete suhtes võivad ilmneda mitmesuguste kliiniliste nähtude ja sümptomitena. Paljud neist esinevad sageli, kuid tüüpiliselt ei ole rasked, näiteks lööve, urtikaaria ja õhetus. Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega seotud ülitundlikkusreaktsioonide absoluutne esinemissagedus on väike ja ülitundlikkusreaktsioonide esinemissageduste uuringutes on see olnud ligikaudu 0,01%...0,001%. Enamik neist reaktsioonidest ei ole tugevad ning raskeid ülitundlikkusreaktsioone esineb väga väikesel protsendil patsientidest. Puuduvad kaalukad tõendid, et gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete klassis varieeruks eri kontrastainete korral ülitundlikkusreaktsioonide ja muude ägedate reaktsioonide esinemissagedused või letaalse lõppega kõrvaltoimete esinemissagedus oluliselt.

Gadoliiniumiga seotud nahapaksendid

Mõne gadoliiniumi sisaldava kontrastaine kasutamise järel on nefrogeense süsteemse fibroosi muude sümptomite või nähtudeta patsientidel teatatud gadoliiniumiga seotud ja histoloogiliselt sklerootiliste muutustega nahapaksenditest.

Kliiniliste uuringute teostatavus

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas võimalikke kliinilisi uuringuid, et täielikult lahendada usutavate neuroloogiliste toimetega seotud rasked probleemid. Arvestades MRT-uuringute patsiendipopulatsiooni heterogeensust, ei ole sellised uuringud tõenäoliselt teostatavad.

Kliinilised jälgimisuuringud on piiratud, sest kognitiivsete või motoorsete neuroloogiliste kõrvaltoimete mõõtmise meetodid ei pruugi olla standardsed, neid nähte ei pruugita mõõta pidevalt ja need ei pruugi olla usaldusväärsed ega valiidsed.

Eri kontrastaineid võrdlevaid kliinilisi sekkumisuuringuid võib pidada ebaeetiliseks.

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete pikaajalist ohutust uuriva mis tahes edasise kliinilise uuringu ülesehitus peab hõlmama suurt arvu patsiente, et uuring suudaks tuvastada kognitsiooni (kognitiivsed häired) või füüsilisi võimeid (peenmotoorika) mõjutavaid väikesi kõrvaltoimeid. Selliste pikaajaliste ohutusuuringu tegemine mõistliku aja jooksul ei ole tõenäoliselt võimalik.

Riskivähendusmeetmed

Gadoliiniumi peajju akumulatsioonide riski minimeerimiseks ja gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega seotud võimaliku kahju vähendamiseks arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee võimalikke riskivähendusmeetmeid, näiteks hoiatusi ravimi omaduste kokkuvõttes, vastunäidustusi ja muid täiendavaid riskivähendusmeetmeid.

Olemasolevate andmete põhjal ei olnud võimalik tuvastada spetsiifilist patsiendirühma, kellel gadoliinium ei püsi peajju, sest eeldatavasti akumulatsioonid peajju nii lastel kui ka täiskasvanutel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee suutnud määratleda gadoliiniumiga kokkupuute ega gadoliiniumi peajju püsivuse ohutuskünnist, samuti mitte ajavahemikku, mille jooksul võib võimalik kõrvaltoime ilmneda.

Seega oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise piiramine teatud näidustuste või patsiendirühmadega ei ole põhjendatud ja patsiendid puutuksid endiselt kokku gadoliiniumi peajju akumulatsioonide riskiga ning riskivähendusmeetmed (nt hoiatused ravimi omaduste kokkuvõttes või muud vastunäidustused) ei piiraks kokkupuudet gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega, sest gadoliiniumi peajju akumulatsioonide ohutu tase ei ole teada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka annuste arvu määramist patsiendi kohta ja järeldas, et annuste arvu piiramine on praktiliselt keerukas, sest ei ole võimalik teada, mis kontrastainet patsiendile viimati manustati, samuti ei ole võimalik efektiivselt piirata patsiendile elu jooksul manustatavate annuste arvu.

Kasulikkuse ja riski suhe

Intravenoossed gadoliiniumi sisaldavad lineaarsed kontrastained

Arvestades a) tõendeid, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamisel toimub väikese kineetilise ja termodünaamilise stabiilsuse tõttu gadoliiniumi vabanemine seda kelaativate ligandmolekulide küljest; b) kelaatumata gadoliiniumi teadaolevat toksilisust; c) andmeid, mis tõendavad gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete võimet liikuda ja akumulieruda peajju; d) asjaolu, et lineaarsed kontrastained püsivad peajjus kuni vähemalt 1 aasta; ning e) muudesse kudedesse ladestumisega seotud kahjulikke toimeid, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et tõstatatud on mõistlikud ja olulised küsimused seoses potentsiaalsete neuroloogiliste kahjulike toimetega gadoliiniumi peajju akumulierumise tõttu. Arvestades asjaomaseid ajupiirkondi (sh hammastuum ja kahkjaskera), võivad need võimalikud neuroloogilised toimed olla näiteks peenmotoorika või kognitiivsete funktsioonide kahjustus, eriti kaasuva neuroloogilise haigusega patsientidel, kui haigus võib kahjulikke mõjusid maskeerida.

Võimalike neuroloogiliste toimetega seotud raskete probleemide lahendamiseks arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee kliiniliste ohutusuringute (jälgimis- ja sekkumisuuringute) teostatavust ja järeldas, et nende teostamine mõistliku aja jooksul ei ole võimalik.

Arvestades, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral ei tuvastatud peajju akumulierumisest vähem ohustatud spetsiifilist patsiendirühma ega peajju püsivuse ohutuskünnist, ei peetud asjakohaseks gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise piiramist teatud näidustuste või teatud patsiendirühmadega. Patsiendile elu jooksul manustatavate annuste arvu piiramine on praktiliselt keerukas ning seega ei ole see efektiivne.

Arvestades raskeid küsimusi, mis on seotud potentsiaalsete neuroloogiliste kahjustustega, muudesse kudedesse ladestumise ja kaasnevate potentsiaalsete riskidega, ning gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise kaasnemist juba tuvastatud riske (sh NSF-i ja gadoliiniumiga seotud nahapaksendite oluline risk), oli ravimiohutuse riskihindamise komitee seega arvamusel, et MRT-kujutiste kontrasteerimise kasulikkus ei ole suurem kui nende kontrastainete teadaolevad ja potentsiaalsed riskid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka kahe gadoliiniumi sisaldava lineaarse kontrastaine (gadokseethappe ja gadobeenhappe) kasutamist maksauuringu näidustusel. Need ravimid haaratakse hepatotsüütidesse ja nende kasutamine võimaldab peale dünaamilise faasi kontrasteerimise uurida ka tugevalt vaskulariseerunud maksakollete kontrasteerumist hilisfaasis ja tuvastada ainult hilisfaasis nähtavaid koldeid.

Kättesaadavates gadobeenhappe uuringutes ei leitud relaksatsiooni, kujutise kvaliteedi ja tehniliste näitajate erinevusi. Gadobeenhappe haaratakse maksarakkudesse. Arvestades maksahaarde ulatust, vajalikku suurt annust (0,05 mmol/kg) ja pikka aega hilisfaasi kontrasteerimiseni (40 minutit), oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et gadobeenhapet sisaldavate kontrastainete kasulikkus kõigil heaks kiidetud näidustustel (sh maksa piltuuringud) ei ületa selle kontrastaine kasutamise potentsiaalseid ja tuvastatud riske.

Lineaarse kontrastaine gadokseethappe kohta, mille korral on tõendatud kliiniline kasulikkus maksa piltuuringutel, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et arvestades selle kontrastaine

olulist maksahaaret, manustamist väikeses annuses (0,025 mmol/kg) ja lühikest aega hilisfaasi kontrasteerimiseni (20 minutit), on selle kontrastaine kasutamine täiendavalt kasulik patsientide käsitlemisel, sest minimeerib kokkupuudet gadoliiniumiga tänu manustatavale väikesele annusele ja lühikesele ajale hilisfaasi kontrasteerumiseni. Seega on gadokseethappe kasulikkus suurem kui sellega seotud riskid.

Gadoliiniumi sisaldavad makrotsüklilised kontrastained

Gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliliste kontrastainete korral on gadoliiniumi kudedes püsimise potentsiaal väga väike, need kontrastained on väga stabiilsed ja nende korral on kelaatide lagunemise risk väike. Kuigi T1-kaalutud signaali intensiivsuse suurenemise ja peaaugus mõõdetud gadoliiniumi alusel (tõenäoliselt gadoliiniumi sisaldava kontrastaine lagunemata molekulina) on nende kontrastainete kasutamisel täheldatud lühiajalist akumulereerumist, ei ole täheldatud pikaajalist püsimit peaaugus. Nende kontrastainete korral oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et riski on võimalik vähendada, kui kasutamist piiratakse väikseima annusega, mis tagab diagnostilisteks eesmärkideks piisava kontrasteerimise, ja kui ravimiteabesse lisatakse asjakohane hoiatus gadoliiniumi peaaugu ja muudesse kudedesse akumulereerumise võimaluse vähendamiseks.

Lisaks on makrotsüklilised kontrastained seotud NSF-i väikese tekkeriskiga.

Selle kõige põhjal oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et makrotsükliliste kontrastainete kasulikkus on suurem kui nendega seotud riskid.

Intraartikulaarsed gadoliiniumi sisaldavad kontrastained

Gadopenteethapet ja gadoteerhapet sisaldavaid intraartikulaarseid kontrastaineid kasutatakse väga väikestes annustes ja nende kudedesse akumulereerumise risk on väike. Peale selle on nende kontrastainete korduv kasutamine väga vähetõenäoline. Seega oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et nende kontrastainete kasulikkus on suurem kui nendega seotud riskid.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist komitee 2017. aasta märtsi koosolekul teatasid kaks müügiloa hoidjat (Bracco ja GE Healthcare), et nad ei nõustu komitee esialgse soovitusel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas, et oli arutanud kõiki andmeid, mida müügiloa hoidjad olid esitanud algses esildismenetluses. Sellele vaatamata ja arvestades müügiloa hoidjate üksikasjalikke põhjendusi, hindas komitee kättesaadavad andmed taasläbivaatamise menetluses uuesti.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldused taasläbivaatamise aluste kohta

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas müügiloa hoidjate käesoleva taasläbivaatamise menetluse raames esitatud üksikasjalikke põhjendusi ja nende põhjenduste aluseks olevaid teaduslikke andmeid.

Gadoliiniumi akumulereerumine peaaugu

Seoses väitega, et gadodiamiidist ei vabane organismis praktiliselt üldse gadoliiniumi, märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et *in vitro* tingimustes vabaneb gadoliinium inimseerumis temperatuuril 37 °C kiiresti kelaatori küljest (Frenzel *et al.*, 2008). Komitee oli arvamusel, et on äärmiselt vähetõenäoline, et gadoliiniumi vabanemine gadodiamiidist on *in vivo* aeglasem kui *in vitro*.

In vitro stabiilsusest parem *in vivo* stabiilsus eeldaks stabiliseerivate ainete esinemist *in vivo*, kuid müügiloa hoidja ei ole esitanud veenvaid tõendeid, mis kinnitaks gadoliiniumi kompleksi suuremat stabiilsust organismis.

Paljud ravimid, eriti gadoliiniumil põhinevad lineaarsed kontrastained sisaldavad liigset vaba kelaatorit, et kiiresti uuesti siduda vabanevat gadoliiniumi. See näitab selgesti, et organismis toimuv potentsiaalne kelaadist vabanemine on tuntud nähtus. Organismis võib toimuda gadoliiniumi spontaanne vabanemine kelaatori küljest, gadoliiniumi konkureerimine muude metallidega (nt peaju metallirikastes piirkondades) ja kelaatori konkureerimine muude kelaatoritega (nt makromolekulidega). Gadoliiniumi vabastavate konkureerivate metallidena on eelkõige kirjeldatud tsinki, vaske ja rauda (Frenzel *et al.*, 2008); glükoosaminoglükaanid (nt hepariin) võivad seonduda gadoliiniumiga ja seega eemaldada gadoliiniumi selle farmakoloogilise kelaatori küljest. Neid toimeid on võimalik matkida *in vitro* ja need vähendavad veelgi gadoliiniumi sisaldava kontrastaine kompleksi stabiilsust *in vivo*.

Arvestades uuringus Frenzel *et al.* (2017) tehtud *ex vivo* jaotuvusuuringu valiidsust, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et uuring ei anna lisateavet selle kohta, mis vormis säilivad gadoliiniumi sisaldavad kontrastained organismis, leides ühtlasi, et kooskõlas muude uuringutega kinnitab ka see uuring, et lineaarsete kelaatoritega tekib säilivat gadoliiniumi rohkem ja mittelahustuvate makromolekulidega seondumine on lineaarsetel ja makrotsüklilistel kelaatoritel erinev. Lineaarsete kelaatorite ja gadoliiniumi vaheline üsna nõrk seondumine ilmneb seega mitmes katses (sh uuringutes Port *et al.*, 2009; Sieber *et al.*, 2008) ja seetõttu on vähetõenäoline, et kompleks on *in vivo* täiesti stabiilne.

Seoses müügiloa hoidja väitega, et gadoliiniumi sisaldavad lineaarsed kontrastained ei põhjusta väljendunud gadoliiniumi kudedes püsimist ning aeglasemat vabanemist ajukoest võrreldes gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliliste kontrastainetega, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et uuringus McDonald *et al.* (2017), milles kinnitati T1-signaali hüperintensiivsust roti lateraalses hammastuumas 1 nädal pärast makrotsükliliste kontrastainete (Gadovist ja Prohance) manustamist, on mitu järgmist puudust.

- Uuringus McDonald *et al.* hammastuumaks arvatud ajupiirkonnas tuvastati ainult nõrk signaal, kuid see hinnang ei ole esitatud jooniseid arvestades veenev.
- T1-signaali kuju ja suurus on oluliselt teistsugune kui kahes varasemas publikatsioonis (Jost *et al.*, 2016, ja Robert *et al.*, 2015) teatatud signaali kuju ning ei ole täiesti selge, kas intensiivsema signaali piirkond tõepoolest vastab hammastuumale või on tegu muu ajupiirkonnaga.
- Gadoliiniumi püsimist kudedes uuriti üsna vara (1 nädal) pärast kontrastaine manustamist, mistõttu ei pruugi tuvastatud gadoliinium kajastada kudedes kaua püsivat vormi. Uuringus Smith *et al.* (2017) kirjeldati, et 1 nädal pärast manustamist väheneb kudedes püsiva gadoliiniumi kontsentratsioon, mistõttu on ilmselgelt olemas kudedes ajutiselt püsiv gadoliiniumikogus, mis erineb ajus kaua püsivast materjalist.
- Füsioloogilist lahust saanud kontroll-loomadest esines üsna suur ja eelkõige tugevalt varieeruv gadoliiniumi kontsentratsioon kudedes. Kõik loomad oleksid pidanud vett saama samast kohast.
- Peale selle kasutati gadoliiniumi sisaldava kontrastaine manustamise järgsete mitmesuguste kudede tihedate ladestuste, mida käsitleti kui gadoliiniumi ladestusi, tuvastamiseks transmissioon-elektronmikroskoopiat (TEM). Ei ole täpselt teada, kui usaldusväärne on see meetod gadoliiniumi kontsentratsiooni määramiseks kudedes.
- Füsioloogilist lahust saanud kontroll-loomadest tuvastati gadoliiniumi suur kontsentratsioon ja loomadevaheline varieeruvus oli suur. Autorid ei suutnud seda usaldusväärset selgitada. Tuleb

märkida, et uuringus McDonald *et al.* (2017) teatati väga vähesest gadoliiniumi ladestumisest. Samas kirjeldati selles kontrastainet ProHance saanud loomade kudedes TEM-uuringul elektrontihedaid kogumeid, mille nad alguses arvasid ilme järgi olevat gadoliiniumi ladestused. Edasine analüüs ei tuvastanud nendes kogumites gadoliiniumi, mistõttu eeldati, et kudedes sisalduva gadoliiniumi kontsentratsioon oli väike, kuid ei uuritud, mis need tihedad struktuurid võisid tegelikult olla. Peale selle oli Gadovisti korral kirjeldatud gadoliiniumi peaaugus sisaldumise kontsentratsiooni standardhälve erakordselt suur. Nende tähelepanekute tõttu on võimalik, et gadoliiniumi määramise meetod ei ole teatud tingimustel usaldusväärne.

Neid määramatusi arvestades ei ole võimalik järeldada, kas uuringus McDonald *et al.* uuritud kontrastained käituvad erinevalt või sarnaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et uuringus McDonald *et al.* kasutatud gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete annused olid suured (20 × 2,5 mmol) ja uuringu kestus suhteliselt lühike (nt uuringu Frenzel *et al.* (2017) koguanused (10 × 2,5 mmol) olid kaks korda väiksemad kui uuringus McDonald *et al.*, kuid ajavahemik viimase koeproovi võtmiseni oli uuringus Frenzel *et al.* (2017) 24 päeva ja uuringus McDonald *et al.* (2017) 7 päeva).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et uuring McDonald *et al.* ei muutnud nende varasemaid järeldusi, ja märkis, et seda arvamust toetab ka 19. juunil kogunenud ajutine eksperdirühm.

Lisaks sellele tuvastati mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes mass-spektromeetria abil nii gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kui ka makrotsükliiliste kontrastainete väikesed kontsentratsioonid. Mittekliinilistes uuringutes (Robert *et al.*, 2016; Lohrke *et al.*, 2015; Lohrke *et al.*, 2016; Kartamihardja *et al.*, 2016a; Kartamihardja *et al.*, 2016b; Smith *et al.*, 2017; Rasschaert *et al.*, 2016; müügiloa hoidja avaldamata uuringud) oli kontsentratsioon lineaarsete kontrastainete korral tüüpiliselt ligikaudu 10 korda suurem.

Surmajärgsete kliiniliste uuringute andmed on heterogeensed ja seega on kontsentratsioonide võrdlemine keerukas. Neid andmeid peab siiski arvestama mittekliiniliste uuringute kontekstis, kus gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega kokkupuute järel tuvastati ajukoos suurem gadoliiniumi kontsentratsioon kui gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliiliste kontrastainetega kokkupuute järel. Mittekliinilised andmed tõendavad ka, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral on võimalik gadoliiniumi vabanemine peaaugus selle kelaativa ligandi küljest, kuid gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliiliste kontrastainete korral ei ole seda täheldatud (Frenzel *et al.*, 2017).

Praeguste teadmiste järgi gadoliiniumi peaaugu ladestumise kohta on lineaarseid kontrastaineid ajus tuvastatud rohkem kui makrotsükliilisi ühendeid ja näib, et lineaarsed kontrastained püsivad peaaugus vormis, mis ei võimalda sealt nende varast eemaldumist. Lineaarsed kontrastained püsivad peaaugus seega eriti kaua. Kliiniline leid (nt uuringus Radbruch *et al.*), et makrotsükliilised kontrastained ei põhjusta ajus T1-signaali hüperintensiivsust, kordus ka muude uuringurühmade korral ja seega võib seda pidada tõestatuks.

Kokkuvõttes oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et puuduvad uued argumendid, mis võiksid veenvalt muuta komitee varasemat arvamust gadoliiniumi vabanemise kohta kelaadist ja seega arvamust, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete vähesel stabiilsusel on suur roll selle akumulatsioonil kudedesse.

Peaajju akumulunud gadoliiniumi toksilisus

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete toksilisuse peamiseks põhjuseks on peetud gadoliiniumi vabanemist kelaatkompleksidest. Komplekside lagunemine arvatakse olevat seotud gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete eri tüüpi komplekside erineva stabiilsusega (Spencer *et al.*, 1997). Lantaniidide (nt gadoliiniumi) ioonid võivad seonduda Ca^{2+} -iooni siduvate ensüümidega ja häirida kaltsiumikanaleid, konkureerides Ca^{2+} -ioonidega raku- ja biokeemiaprotsessides, mis võib põhjustada bioloogilisi kõrvaltoimeid (Sherry *et al.*, 2009).

Mittekliinilistes uuringutes on tõendatud, et kelaatumata gadoliiniumil on gadoliiniumkloriidina toksilisi toimeid, sealhulgas mineraalainete ladestumisega seotud rakunekroos, fibroos ja kahjustused (Spencer *et al.*, 1997; Rees *et al.*, 1997), ning roti neuronite *in vitro* uuringus on teatatud oksüdatiivse kahjustuse kaudu tekkinud gadoliiniumist indutseeritud tsütotoksilisusest (Xia *et al.*, 2011).

Arvestades olemasolevaid jälgimisandmeid, mis ei ole seni kinnitanud gadoliiniumi peaajju akumulumisega seotud riske, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee järgmisel arvamusel.

- Uuringu Welk *et al.* (2016) olulisus on piiratud ja järeldus, et need tulemused ei tõenda gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega kokkupuute ja parkinsonismi tekke seost, on ennatlik. Samas tõendab see uuring, et potentsiaalsete neuroloogiliste toimete analüüsimine on keerukas ja seotud raskustega.
- Uuringu Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) (McDonald *et al.*, 2017, koostamisel) tulemused on piiratud, sest uuringurühmad olid väikesed, uuringu jälgimisaeg oli potentsiaalsete pikaajalisi toimeid arvestades suhteliselt lühike, puudus arutelu kavandatud lõpptulemuste tundlikkuse üle seoses potentsiaalsete kõrvaltoimete tuvastamisega, puudus täielik üksikasjalik teave statistiliste meetodite ja nende usaldusväärsuse kohta ning tulemustega olid kokkuvõttes seotud sellised piirangud, mis ei võimalda kinnitada gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete ohutut kasutamist.

Nendel põhjustel ja seoses väitega, et gadoliiniumi ladestustest tingitud neurotoksilisuse kohta on vähe kliinilisi andmeid, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et kuigi gadoliiniumi peaajju püsivuse kliinilised tagajärjed ei ole praegu teada või jäävad ebaselgeks, ei saa juhukirjelduse andmete puudumist või piiratud andmeid pidada tõenditeks, et toksilisust ei esine.

Peaajju akumulumisega korral on suurima kahjustumise potentsiaaliga ajupiirkonnad hammastuum ja kahkjaskera. Need piirkonnad osalevad tahtlike ja tahtmatute liigutuste reguleerimisel, mistõttu kõrvalnähud võivad potentsiaalselt olla näiteks ataksia, treemorid ja muud liikumishäired. Kõrvaltoimed, sealhulgas toime peenmotoorikale või kognitiivsed häired, võivad tekkida hiljem ja olla vähe väljendunud, eriti kaasuva neuroloogilise haigusega patsientidel.

Omniscani elundispetsiifiline näidustus

Seoses väitega Omniscani kasutamise kohta südameuuringute näidustusel märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et südame perfusiooniuringute peamine eesmärk on müokardi isheemia tuvastamine koronaarhaiguse või kardiomüopaatia kahtlusega patsientidel. MRT-perfusiooniuringuid tehakse tavaliselt rahuolekus ja farmakoloogilise koormustesti ajal (nt adenosini või dipüridamooliga) ning selleks kasutatakse dünaamilist piltuuringutehnikat, kus müokardi signaali intensiivsust hinnatakse kontrastaine booluskoguse läbimise ajal. Südame MRT-uringud, sealhulgas perfusiooni ja hilisfaasis kontrasteerimise uuringud, pakuvad asjakohast teavet elujõulise koe kohta mitmesuguste südame-veresoonkonna häirete korral, kus seda teavet on vaja nende haiguste diagnostikaks ja raviks.

Seoses väitega, et gadodiamiidil (Omniscan) on ainulaadne näidustus (müokardi perfusiooni piltuuringud), oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et kogu keha MRT-uringute näidustus hõlmab ka südame piltuuringuid, sealhulgas müokardi perfusiooniuringut.

Need järeldused on kooskõlas ajutise eksperdirühma koosolekul väljendatud eksperdiarvamusega, et südame piltuuringuteks võib ühtmoodi kasutada lineaarseid ja makrotsükliisi kontrastaineid ning puuduvad nende ainete kliinilise kasulikkuse tõestatud või oletatavad erinevused.

Kontrastaine Multihance näidustus spetsiifilise patsiendipopulatsiooni kohta

Seoses kontrastaine Multihance kasutamisega lastel märgiti, et kuigi hepatotsellulaarne kartsinoom ja metastaatilised kolded on täiskasvanutel sagedad, on lastel esinevad maksahaigused pigem difuusse iseloomuga kui koldelised ning kasvavad esinevad harva. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et olemasolevate andmete põhjal tohib jätkata kontrastaine Multihance kasutamist lastel maksa piltuuringuteks hilisfaasis.

Kontrastaine Multihance suurem relaksatsioon

Seoses väitega kontrastaine Multihance suurema relaksatsiooni kohta, mille tulemusena saadakse gadoliiniumi sisaldavate muude kontrastainetega võrreldes kujutise parem kontrasteerimine ja diagnostiline efektiivsus, märgiti, et suurem relaksatsioon, millega saadakse tugevam signaal ja selgem kujutis, ei tähenda automaatselt diagnostilise efektiivsuse erinevust. Seega peab sellise järelduse aluseks, et gadoliiniumi sisaldava kahe kontrastaine diagnostiline efektiivsus erineb oluliselt ja kliiniliselt asjakohaselt, olema kliinilistest uuringutest saadud usaldusväärsed tõendid, sealhulgas seni puuduvad tõendid paremate kliiniliste tulemuste ja patsientide parema käsitlemise kohta; mõju diagnostikaloogikale ja patsientide käsitlemisele ei ole tõestatud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas kahe intraindividuaalse ristuva ülesehitusega võrdlusuuringu tulemusi (MH-109, MH-130), milles teadaoleva või kahtlustatava aju- või lülisambahaigusega patsiendile, kellele tehti kesknärvisüsteemi MRT-uuringut, manustati kontrastainet Multihance 0,1 mmol/kg või kaht toimivat võrdluspreparaati (gadopentetaatdimeglumiin ja gadodiamiid) annuses 0,1 mmol/kg, ja järeldas, et uuringutes kasutati kahe gadoliiniumi sisaldava kontrastainega saadud MRT-kujutiste võrdlemist pimemenetlusega ning saadi tulemused, mille järgi selgemate kujutiste tõttu eelistati kontrastainet Multihance, kuid see ei kajasta uuringuga saadava diagnostikateabe erinevusi ega mõju diagnostikaloogikale, patsientide käsitlemisele ega kliinilistele tulemustele. Eriti märgiti, et uuringutulemused ei tõendanud otseselt mõju patsientide käsitlemisele.

Seoses sellega, et gadoliiniumi sisaldavate makrotsükliiliste kontrastainete (Dotarem, Prohance, Gadovist) ravimomaduste kokkuvõtetes soovitatakse kesknärvisüsteemi uurimisel visualiseerimise ja angiograafia kvaliteedi parandamiseks kasutada suuremat annust kui kogu keha uuringutes, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et kontrastaine Multihance ja makrotsükliiliste ainete diagnostilise efektiivsuse kliiniliselt olulised erinevused peavad olema põhjendatud võrdlusuuringutest saadud usaldusväärsete tõenditega, mitte heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetete võrdlemisega, millel võivad olla piirangud.

Seoses väitega, et kontrastaine Multihance kasutamisel esineb väiksem kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkerisk, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et mittekliinilised andmed ega olemasolevad kliinilised andmed ei näita maksa hilisfaasi kontrasteerimiseks kasutatavate kontrastainete erinevusi kardiovaskulaarse riski osas (sh QT-intervalli pikenemine).

Ülitundlikkus

Arvestades ülitundlikkusreaktsioonide esinemissageduste võimalikke erinevusi, märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõigi gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete korral on tegu teadaolevate mittesagedate reaktsioonidega. Vaatamata ülemaailmsele kasutamisele erinevad rasked kõrvalnähud harva; kõige sagedam näht on urtikaaria. Surmajuhtumeid esineb äärmiselt harva. Kuigi ravimiallergia

anamneesiga patsientidel võib reaktsiooni tekkerisk olla suurem, on risk ikkagi väga väike. Naha torketest võib lihtsustada gadoliiniumi sisaldava muu kontrastaine leidmist. Kasutada võib ka premedikatsiooni antihistamiinide ja kortikosteroididega. Üldiselt on sobivad ravimid, varustus ja ülitundlikkusreaktsioonide käsitlemise kogemusega personal eeldatavalt olemas kõigis radioloogiaosakondades.

Seoses väitega, et Omniscani ja gadoliiniumi sisaldavate muude kontrastainete korral esinevad ülitundlikkusreaktsioonid erinevalt, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et need erinevused on kasulikkuse ja riski suhte mõjutamiseks liiga väikesed ning ülitundlikkusreaktsioonide esinemissageduste statistilise erinevuse tõendamiseks on vaja äärmiselt suuri kliinilisi uuringuid. Ajutise eksperdirühma koosolekul osalenud eksperdid jagasid samu vaateid.

Nefrogeenne süsteemne fibroos (NSF)

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete varasema hindamise ja NSF-i riski klassifitseerimise alusel oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et NSF-i risk mõjutab gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete ohutust, mida arvestatakse nende kontrastainete tervikliku ohutusprofiili määramisel ning mis mõjutab nende kontrastainete kasulikkuse ja riski suhet.

Riiklik hindamine

Riigi tasemel tehtud varasemale hindamise kohta (müügiloa II tüüpi muudatus kontrastaine Multihance näidustuse laiendamiseks, UK/H/0234/001-002/II/038) tuleb märkida, et müügiloa taotluse hindamine oli artikli 31 kohasest esildismenetlusest erineva ulatusega ja seega põhines kumbki menetlus eri andmestikul, mis põhjendab nende erinevat tulemust. Müügiloa muutmine toimus paralleelselt ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaatamismenetlusega, seega tuleb müügiloa muutmise menetluse järeldusi käsitada ilma praeguse Euroopa Liidu tasemel toimuva läbivaatamismenetluse tulemuste mõjuta.

Kliinilised uuringud

Ravimiohutuse riskihindamise komitee jäi arvamusele, et selliste kliiniliste uuringute tegemine, millega täielikult lahendada gadoliiniumi peaajju akumulereerumise potentsiaalse riskiga seotud küsimused, ei ole mõistliku aja jooksul võimalik. Kui sellised uuringud siiski tehakse, on patsiendid uuringu lõpuni endiselt riskidest ohustatud.

Riskivähendusmeetmed

Müügiloa hoidjad esitasid mitu riskivähendusmeetmete ettepanekut diagnostilistel protseduuridel gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega kokkupuutuvate patsientide jaoks seoses nende ainete peaajju akumulereerumise ja ajus püsimisega:

- ravimi omaduste kokkuvõtte uuendamine, et arst teadvustaks peaajju akumulereerumist ja et vähendada kokkupuudet, ning selle uuenduse teatamine;
- ravimi omaduste kokkuvõttes oleva teabe täiendamine tõenduspõhise teabematerjaliga;
- annustamisteabe laiendamine, et vähendada annuseid spetsiifilistes rakendustes ja kliinilistes olukordades, kus tehnika areng seda võimaldab.

Esiteks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et peaajju akumulereerumine on gadoliiniumi sisaldavatele intravenoossetele lineaarsetele kontrastainetele olemuslikult omane, mistõttu ei vähenda peaajju akumulereerumise teabe lisamine ravimi omaduste kokkuvõttesse akumulereerumisega seotud potentsiaalseid riske. Samuti ei lahenda seda küsimust teabematerjalide kasutamine.

Peale selle oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et gadoliiniumi sisaldavate intravenoossete lineaarsete kontrastainete kasutamist ei ole võimalik piirata teatud näidustuste või teatud patsiendirühmadega:

- Praegu ei ole tuvastatud ühtki spetsiifilist patsiendirühma, kellel peajju akumulatsioonide risk oleks väiksem. Seega ei ole peajju akumulatsioonide ja organismi kudedes püsivuse potentsiaalset riski võimalik vähendada vastunäidustuse kehtestamisega teatud konkreetsetele rühmadele (nt lapsed, rasedad, neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid, muud patsiendirühmad) või teatud uuringute või kliiniliste olukordade vältimisega (sh korduv kasutamine või korduva kokkupuute piiramine teatud ainete või aineklassidega). Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et vastupidiselt sellele on NSF-i puhul tuvastatud konkreetne patsiendirühm (neerupuudulikkusega patsiendid ja maksasiirdamise perioperatiivse perioodi patsiendid) ning kontrastainete kasutamise vältimine nendes patsiendipopulatsioonides näib olevat vähendanud NSF-i riski.
- Samuti ei peeta nende meetmete praktilist rakendamist kliinilises olukorras teostatavaks. Kliinilises praktikas on praktiliselt raske efektiivselt piirata annuste arvu, mida manustatakse patsiendile elu jooksul. Annuste arvu piiramine ei pruugi kliinilises praktikas olla võimalik, sest varasem kokkupuude gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega ei pruugi kontrastaine konkreetse tüübi osas olla piisavalt dokumenteeritud. Samuti ei pruugi radioloogi patsiendidokumentatsioonis olla täielikult dokumenteeritud kasutuskordade sagedus ja aeg ja/või ei pruugi see teave olla kättesaadav radioloogile või perearstile tulevikus, sest patsient võib elukoha muutuse või muude põhjuste tõttu olla mitu korda vahetanud radioloogi/perearsti.
- Gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise piirang, teadmata seejuures kelaadist vabanenud gadoliiniumi peaaegu või organismi muudes kudedes püsivuse ohutuskünnist, ei vähenda ülejäänud patsiendipopulatsiooni kokkupuute riski. Peale selle ei ole võimalik määratleda ajavahemikku, mille jooksul ei jõua ilmuda ükski võimalik kõrvaltoime.

Arvestades tõendeid gadoliiniumi peajju akumulatsioonide ja selle usutavate kahjulike toimete, gadoliiniumi muudesse kudedesse akumulatsioonide ja tuvastatud kaasneva riski kohta ning arvestades, et vähem piiravad riskivähendusmeetmed ei ole teostatavad või nendega ei saa gadoliiniumi peajju või muudesse kudedesse akumulatsioonide riski vähendada vastuvõetavale tasemele, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et nende ravimite sobivaim riskivähendusmeetmed on gadoliiniumi sisaldavate intravenoossete kontrastainete müügilubade peatamine.

Ekspertidega konsulteerimine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et ettevõtete Bracco ja GE Healthcare esitatud üksikasjalikest põhjendustest ilmnenuid teatud aspektide lahendamiseks on vaja teist ajutise eksperdirühma koosseisut.

Riskivähendusmeetmete osas olid ekspertide vaated üldiselt lahknevad.

Üks eksperdirühm (koos patsientide esindajaga) toetas ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi (lineaarsete kontrastainete, v.a Primovisti ja intraartikulaarse Magnevisti müügilubade peatamist) ja selle põhjendust, v.a kontrastaine Multihance müügiluba peatamist maksa piltuuringute näidustusel, sest sellel näidustusel puuduvad heaks kiidetud makrotsüklilised kontrastained ja Primovist ühes liikmesriigis ei turustata. Juhiti tähelepanu ka sellele, et eksperdid ei väljenda peaaegu üldse või üldse ettevaatlikkust seoses makrotsükliliste kontrastainete kasutamisega kliinilises praktikas ja kõigi gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete ohutusprobleemid lähtuvad gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kliinilisest kasutamisest.

Teine eksperdirühm toetas arvamust, et makrotsüklilised ained on stabiilsemad ja esimese valiku kontrastainetena eelistatavad. Nad siiski ei toetanud ettepanekut peatada nende lineaarsete kontrastainete müügiload, mida osa radiolooge eelistab tehniliste omaduste tõttu teatud seisundite korral (nt rinna või peaju piltagnostika), eriti tingimustes, kus ei ole vaja sageli kasutada piltagnostika uuringuid, või mida saab kasutada teise valiku kontrastainetena. Selle seisukoha järgi on oluline strateegiat täiendada tervishoiutöötajate, eriti piltuuringuid tellivate arstide parema teavitamisega kontrastainete valiku kohta eri seisundite ja näidustuste korral, et teadvustada paremini kasulikkuse ja riski analüüsi.

Ekspertühmas oli ka vahepealne seisukoht, et lineaarsete kontrastainete müügilube ei peaks peatama, kuid esimese valiku kontrastainetena (v.a maksauuringutel) peab kasutama makrotsüklilisi aineid, v.a kui müügilubade hoidjate esitatud asjakohased uuringuandmed tõendavad selgesti, et nende lineaarsete kontrastainete kasutamisel saadakse patsientide käsitlemisel paremaid tulemusi kui makrotsükliliste kontrastainetega.

Ekspertid märkisid, et kõigi gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete korral peab kasutama põhimõtet „nii vähe kui mõistlikult võimalik“ ja kokkupuudet gadoliiniumi sisaldavate kõigi kontrastainetega peab minimeerima, võimaluse korral annust vähendades või muud diagnostikameetodit kasutades.

Koosoleku üksikasjalikud järeldused on esitatud ravimiohutuse riskihindamise komitee aruande 11. lisan.

Kasulikkuse ja riski lõplik suhe

Gadoliiniumi sisaldavad lineaarsed kontrastained

Arvestades gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete peajuu akumulatsioonide tõendeid, asjaolu, et lineaarseid kontrastaineid on tuvastatud peajuu palju suuremas koguses kui makrotsüklilisi kontrastaineid ja need ained püsivad ajus kauem, ning arvestades mittekliinilistes uuringutes tõendatud gadoliiniumi toksilisust, raskeid probleeme seoses võimaliku neuroloogilise kahjuga, muudesse kudedesse ladestumist ja selle riske ning gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamisega seotud tuvastatud riske (sh NSF-i ja gadoliiniumiga seotud nahapaksendite risk) ja kõigi nende ravimite täielikke ohutusprofiile, jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamuse juurde, et MRT-kujutiste kontrasteerimise kasulikkus intravenoossete lineaarsete kontrastainetega ei ületa nende kontrastainete teadaolevaid ja potentsiaalseid riske.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka kahe gadoliiniumi sisaldava lineaarse kontrastaine andmeid (gadokseethape (Primovist) ja gadobeenhappe (Multihance)). Need ravimid haaratakse maksa ja seega saab neid kliiniliselt kasutada vähe vaskulariseerunud maksakollete piltuuringutel, eriti hilisfaasi kontrasteerimisega piltuuringul, mis koldeid ei saa piisavalt hästi uurida ainetega, mida ei haarata maksa; see võimaldab potentsiaalselt eluohtlike haiguste varast diagnoosimist. Seega oli komitee arvamusel, et gadobeenhappe ja gadokseethappe kasulikkus on maksa hilisfaasi kontrasteerimise kontekstis suurem kui nende kontrastainetega seotud riskid. Komitee oli arvamusel, et gadoliiniumi akumulatsioonide riskidest suurem kliiniline kasulikkus on piiratud ainult maksa hilisfaasi kontrasteerimisega ja seega soovitas komitee gadobeenhappe näidustust piirata ainult selle kasutusnäidustusega. Komitee märkis, et gadokseethape on näidustatud ainult maksa piltuuringuteks.

Gadoliiniumi sisaldavad makrotsüklilised kontrastained

Arvestades gadoliiniumi kudedes püsivuse väga väikest potentsiaali, nende ühendite stabiilsust ja kelaatidest vabanemise väikest riski, jäi ravimiohutuse riskihindamise komitee kindlaks soovitusel, et makrotsükliliste kontrastainete kasulikkus on suurem kui nende riskid. Komitee soovitas kasutamist piirata väikseima annusega, mis tagab diagnostilisteks eesmärkideks piisava kontrasteerimise, ja

ravimiteabesse lisada asjakohane hoiatus, et minimeerida gadoliiniumi peaaaju ja muudesse kudedesse akumuleerumise võimalust.

Intraartikulaarsed gadoliiniumi sisaldavad kontrastained

Ravimiohutuse riskihindamise komitee jäi arvamuse juurde, et gadoliiniumi sisaldava lineaarse kontrastaine Magnevisti intraartikulaarse kasutamise kasulikkus on suurem kui sellega seotud riskid (kui ravimiteavet muudetakse), sest neid kasutatakse väga väikeses annuses ja need on seotud kudedesse akumuleerumise madala riskiga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- *In vitro* ja mittekliinilistes uuringutes saadud stabiilsusandmed tõendavad, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral vabaneb gadoliinium ligandi molekulide küljest rohkem kui makrotsükliliste ainete korral.
- Gadoliiniumi on mõõdetud ajus nii signaali intensiivsuse suurenemist näitavate kaudsete uuringutega kui ka otsete uuringutega, milles gadoliiniumi kontsentratsiooni on mõõdetud mass-spektromeetriaga, sealhulgas meetoditega, mis võimaldavad määrata ladestuse lokalisatsiooni ajus (LA-ICP-MS) või eristada gadoliiniumi liike (GMC-MS).
- Mittekliiniliste andmete alusel suudavad peaaegu jaotuda nii lineaarsed kui ka makrotsüklilised kontrastained. Lineaarsed kontrastained püsivad kudedes kuni vähemalt 1 aasta. Makrotsükliliste kontrastainete korral kirjeldatakse peaaegu sisalduva gadoliiniumi kontsentratsiooni ajutist suurenemist, kuid see elimineerub kiiresti.
- Kuigi gadoliiniumi peaaegu akumulatsioonist tingitud kahjulikke neuroloogilisi toimeid (nt kognitiivsed häired või liikumishäired) ei ole veel kirjeldatud, on pikaajalised ohutusandmed piiratud. Lineaarsete kontrastainete kelaatide *in vivo* lagunemise ja kelaatumata gadoliiniumi teadaoleva toksilisuse tõendite alusel on usutav, et esinevad kahjulikud toimed ja vastasmõju haigusprotsessidega. Toksilisust on täheldatud seoses muude kudedega, kuhu need ained akumulerevad (sh NSF, nahapaksendid), ja mittekliinilistes uuringutes.
- Mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on teatatud gadoliiniumi akumulatsioonist mitmes muus koes, nt maksas, neerus, lihastes, nahas ja luudes. On kaalukaid tõendeid, et esineb korrelatsioon gadoliiniumi ligandi küljest vabanemise potentsiaali ning nendes kudedes ja elundites püsivuse vahel.
- Gadoliiniumi sisaldavad lineaarsed kontrastained on seotud NSF-i olulise riskiga, kuigi spontaansete kõrvaltoimete alusel näib, et praegused riskivähendusmeetmed on efektiivsed.
- Lisaks NSF-ile on tõendeid, et kokkupuude gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega on seotud ka muud kahjulikud tagajärjed, eriti gadoliiniumi põhjustatud nahapaksendid.
- Kliiniliste uuringute (jälgimis- ja sekkumisuuringute) tegemine võimalike neuroloogiliste toimetega seotud raskete probleemide täielikuks lahendamiseks ei ole mõistliku aja jooksul teostatav. Selle põhjuseks on võimalike huvitavate uuringutulemuste arvukus, pikaajaliste järeluurimuste vajadus ja MRT-uuringute patsiendipopulatsiooni heterogeensus.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas võimalikke riskivähendusmeetmeid. Arvestades, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral ei tuvastatud peaaegu akumulatsioonist vähem ohustatud spetsiifilist patsiendirühma ega peaaegu püsivuse ohutuskünnist, ei peetud asjakohaseks gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise piiramist teatud näidustuste või teatud patsiendirühmadega. Samuti järeldas komitee, et praktikas on raske efektiivselt piirata patsiendi elu jooksul manustatavate annuste arvu.
- Kogu ohutusprofiili, sealhulgas peaaegu ja muudesse kudedesse akumulatsiooniga seotud potentsiaalse kahjuliku toime lisariski arvestades leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et gadoliiniumi sisaldavate intravenoossete lineaarsete kontrastainete gadobeenhappe (kõik näidustused peale maksauuringute), gadodiamiidi, gadopenteethappe ja gadoversetamiidi risk on suurem kui nende kasulikkus.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas, et intravenoossed lineaarsed kontrastained Multihance (gadobeenhape) ja Primovist (gadokseethape) haaratakse maksa ja seega saab neid kliiniliselt kasutada vähe vaskulariseerunud maksakollete piltuuringutel, eriti hilisfaasi kontrasteerimisega piltuuringul; selliseid koldeid ei saa piisavalt hästi uurida maksa mittehaaratavate ainete, mis võimaldab potentsiaalselt eluohtlike haiguste varast diagnoosimist. Seega oli komitee arvamusel, et gadobeenhappe ja gadokseethappe kasulikkus on maksa piltuuringute kontekstis suurem kui nende kontrastainetega seotud riskid.
- Seoses intraartikulaarse Magnevistiga (gadopenteethape), arvestades kasutatavat väikest annust, patsientide korduva kokkupuute piiratud võimalust ja et puuduvad tõendid peajuu akumulatsioonide kohta, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et selle kontrastaine kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid.

Nendel põhjustel järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee järgmist.

Intravenoosset gadobutrooli, gadoteerhapet, gadoteridooli, gadokseethapet, maksa piltuuringute näidustusel intravenoosset gadobeenhapet, intraartikulaarset gadoteerhapet ja intraartikulaarset gadopenteethapet sisaldavate kontrastainete kasulikkuse ja riski suhe on positiivne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused:

- intraartikulaarse lineaarse kontrastaine gadopenteethappe (Magnevist) ja intravenoosse lineaarse kontrastaine gadokseethappe (Primovist) ning gadobeenhappe (Multihance) müügilubade tingimusi muudetakse, muutes ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.1, 4.2, 4.4 ja 5.2, sealhulgas kustutades näidustusi;
- makrotsükliliste kontrastainete (gadoteridool (Prohance), gadobutrool (Gadovist), gadoteerhape (Dotarem ja Artirem)) müügilubade tingimusi muudetakse, muutes ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.1 ja 4.2.

Intravenoosset gadobeenhapet (kõik muud näidustused peale maksa piltuuringute), gadodiamiidi, gadopenteethapet (intravenoosse ravimvormina) ja gadoversetamiidi sisaldavate kontrastainete kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam positiivne ning nende müügiload tuleb peatada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel peavad müügiload hoidjad müügiload peatamise lõpetamiseks tõendama järgmist:

- praegu tõestamata kliiniliselt oluline kasulik toime tuvastatud patsiendirühmas või näidustusel, mis on suurem kui kontrastaine riskid,
- või et kontrastaine (potentsiaalselt modifitseeritud või mitte) korral ei toimu olulist kelaadi lagunemist ja see ei põhjusta gadoliiniumi püsivust kudedes, sealhulgas inimese peajus.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjärelduste ja soovituse alustega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Olles arutanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitust, oli inimravimite komitee arvamusel, et tuleb selgitada ravimiohutuse riskihindamise komitee järgmisi põhjendusi ja soovitusi.

Makrotsükliliste kontrastainete varajase elimineerumise väidet „makrotsükliliste kontrastainete korral kirjeldatakse peajus sisalduva gadoliiniumi kontsentratsiooni ajutist suurenemist, kuid see elimineerub kiiresti“ pidas inimravimite komitee piisavaks kajastada tähelepanekut, et peajus sisalduva gadoliiniumi kontsentratsiooni mõõtmisel pika aja jooksul esinesid lineaarsete ja makrotsükliliste kontrastainete pikaajalise akumulatsioonide erinevused. Seetõttu see väide kustutatakse.

Inimravimite komitee arutas ka väidet, mis käsitles gadoliiniumi peajuu akumulatsioonide potentsiaalset kahjulikkust: „Kuigi gadoliiniumi peajuu akumulatsioonist tingitud kahjulikke neuroloogilisi toimeid (nt kognitiivsed häired või liikumishäired) ei ole veel kirjeldatud, on pikaajalised ohutusandmed piiratud. Lineaarsete kontrastainete kelaatide *in vivo* lagunemise ja kelaatumata gadoliiniumi teadaoleva toksilisuse tõendite alusel on võimalik, et esinevad kahjulikud toimed ja vastasmõju haigusprotsessidega.“ Arvestades ulatuslikku kokkupuudet ja gadoliiniumi peajuu akumulatsioonide kliiniliste või mittekliiniliste kõrvaltoimete puudumist, oli inimravimite komitee arvamusel, et selliste kahjulike toimete olemasolu ja võimalik vastasmõju haigusprotsessidega on pigem „võimalik“ kui „usutav“, sest viimane tähendab kahjuliku toime tõenäolisemat esinemist; samuti kustutati sõna „veel“.

Nahapaksenditega seotud alus „lisaks NSF-ile on tõendeid, et kokkupuude gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainetega on seotud ka muud kahjulikud tagajärjed, eriti gadoliiniumi põhjustatud nahapaksendid“ põhineb piiratud arvul juhtudel ja seega ei pidanud inimravimite komitee seda mõne gadoliiniumi sisaldava intravenoosse lineaarse kontrastaine müügiloa peatamise alusena asjakohaseks.

Arvestades müügiloa peatamise lõpetamise tingimust, et müügiloa hoidja tõendab, „et kontrastaine (potentsiaalselt modifitseeritud või mitte) korral ei toimu olulist kelaadi lagunemist ja see ei põhjusta gadoliiniumi püsivust kudedes“, oli inimravimite komitee üldiselt ettepanekuga nõus, kuid pidas väärti mõistmise vältimiseks vajalikuks selgitada selle tingimuse tähendust. Seetõttu ei peaks tingimus sisaldama sõnu „sealhulgas inimese peajus“.

Inimravimite komitee kasutas lisaks võimalust selgitada, et teaduslike aluste mittekliinilises osas käsitletud kelaatumata gadoliiniumi toksilisust on gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete korral täheldatud nahas ja muudes kudedes (põhjastades NSF-i ja nahapaksendeid), ning arvatakse, et see on seotud kelaadist vabanenud gadoliiniumiga. Samuti märkis inimravimite komitee, et ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruandes ei olnud täielikult rakendatud kontrastaine Multihance (gadobeenhape) pakendi infolehe muudatusi; õige sõnastus on esitatud käesoleva arvamusel lisas.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- *In vitro* ja mittekliinilistes uuringutes saadud stabiilsusandmed tõendavad, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral vabaneb gadoliinium ligandi molekulide küljest rohkem kui makrotsükliliste ainete korral.
- Gadoliiniumi on mõõdetud ajus nii signaali intensiivsuse suurenemist näitavate kaudsete uuringutega kui ka otseste uuringutega, milles gadoliiniumi kontsentratsiooni on mõõdetud mass-spektromeetriaga, sealhulgas meetoditega, mis võimaldavad määrata ladestuse lokalisatsiooni ajus (LA-ICP-MS) või eristada gadoliiniumi liike (GMC-MS).
- Mittekliiniliste ja kliiniliste andmete alusel suudavad peaaegu jaotuda nii lineaarsed kui ka makrotsüklilised kontrastained. Lineaarsete kontrastainete kasutamise järel püsib gadoliinium mõõdetavas kontsentratsioonis kauem, kuni vähemalt 1 aasta.
- Kuigi gadoliiniumi peaajju akumulereumisest tingitud kahjulikke neuroloogilisi toimeid (nt kognitiivsed häired või liikumishäired) ei ole veel kirjeldatud, on pikaajalised ohutusandmed piiratud. Lineaarsete kontrastainete kelaatide *in vivo* lagunemise ja kelaatumata gadoliiniumi teadaoleva toksilisuse tõendite alusel on võimalik, et esinevad kahjulikud toimed ja vastasmõju haigusprotsessidega.
- Mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on teatatud gadoliiniumi akumulereumisest mitmes muus koes, nt maksas, neerus, lihastes, nahas ja luudes. On kaalukaid tõendeid, et esineb korrelatsioon gadoliiniumi ligandi küljest vabanemise potentsiaali ning nendes kudedes ja elundites püsimise ulatuse vahel.
- Gadoliiniumi sisaldavad lineaarsed kontrastained on seotud NSF-i olulise riskiga, kuigi spontaansete kõrvaltoimeteadete alusel näib, et praegused riskivähendusmeetmed on efektiivsed.
- Kliiniliste uuringute (jälgimis- ja sekkumisuuringute) tegemine võimalike neuroloogiliste toimetega seotud raskete probleemide täielikuks lahendamiseks ei ole mõistliku aja jooksul teostatav. Selle põhjuseks on võimalike huvitavate uuringutulemuste arvukus, pikaajaliste järeluuringu vajadus ja MRT-uuringute patsiendipopulatsiooni heterogeensus.
- Inimravimite komitee arutas võimalikke riskivähendusmeetmeid. Arvestades, et gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete korral ei tuvastatud peaajju akumulereumisest vähem ohustatud spetsiifilist patsiendirühma ega peaaegu püsimise ohutuskünnist, ei peetud asjakohaseks gadoliiniumi sisaldavate lineaarsete kontrastainete kasutamise piiramist teatud näidustuste või teatud patsiendirühmadega. Samuti jõeldas inimravimite komitee, et praktikas on raske efektiivselt piirata patsiendi elu jooksul manustatavate annuste arvu.
- Kogu ohutusprofiili, sealhulgas peaajju ja muudesse kudedesse akumulereumisega seotud potentsiaalse kahjuliku toime lisariski arvestades leidis inimravimite komitee, et gadoliiniumi sisaldavate intravenoossete lineaarsete kontrastainete gadobeenhappe (kõik näidustused peale maksauuringute), gadodiamiidi, gadopenteethappe ja gadoversetamiidi risk on suurem kui nende kasulikkus.
- Inimravimite komitee arvestas, et intravenoossete lineaarsed kontrastained Multihance (gadobeenhappe) ja Primovist (gadokseethappe) haaratakse maksa ja seega saab neid kliiniliselt kasutada vähe vaskulariseerunud maksakollete piltuuringutel, eriti hilisfaasi kontrasteerimisega piltuuringul; selliseid koldeid ei saa piisavalt hästi uurida maksa mittehaaratavate ainete, mis võimaldab potentsiaalselt eluohtlike haiguste varast diagnoosimist. Seega oli inimravimite komitee

arvamisel, et gadobeenhappe ja gadokseethappe kasulikkus on maksa piltuuringute kontekstis suurem kui nende kontrastainetega seotud riskid.

- Seoses intraartikulaarse Magnevistiga (gadopenteethape), arvestades kasutatavat väikest annust, patsientide korduva kokkupuute piiratud võimalust ja et puuduvad tõendid peaajju akumulatsioonide kohta, oli inimravimite komitee arvamisel, et selle kontrastaine kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid.

Üldkokkuvõte

Inimravimite komitee on kokkuvõttes arvamisel, et intravenoosset gadobutrooli, gadoteerhapet, gadoteridooli, gadokseethapet, maksa piltuuringu näidustusel intravenoosset gadobeenhapet, intraartikulaarset gadoteerhapet ja intraartikulaarset gadopenteethapet sisaldavate kontrastainete kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteavet muudetakse.

Seega soovib inimravimite komitee muuta intravenoosset gadobutrooli, gadoteerhapet, gadoteridooli, gadokseethapet, maksa pildiagnostika näidustusel intravenoosset gadobeenhapet, intraartikulaarset gadoteerhapet ja intraartikulaarset gadopenteethapet sisaldavate kontrastainete müügilubade tingimusi.

Peale selle leiab inimravimite komitee, et gadodiamiidi, gadopenteethapet ja gadoversetamiidi sisaldavate intravenoossete kontrastainete kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam positiivne.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel soovib inimravimite komitee peatada gadodiamiidi, gadopenteethapet ja gadoversetamiidi sisaldavate intravenoossete kontrastainete müügiload.

Gadodiamiidi, gadopenteethapet ja gadoversetamiidi sisaldavate intravenoossete kontrastainete müügilubade peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad tõendama järgmist:

- praegu tõestamata kliiniliselt oluline kasulik toime tuvastatud patsiendirühmas või näidustusel, mis on suurem kui kontrastaine riskid,
- või et kontrastaine (potentsiaalselt modifitseeritud või mitte) korral ei toimu olulist kelaadi lagunemist ja see ei põhjusta gadoliiniumi püsivust kudedes.

Samuti leppis inimravimite komitee kokku, et ühise tervishoiutöötajate teatise kaudu peavad müügiloa hoidjad selle teabe edastama tervishoiutöötajatele, millega müügilubade hoidjad nõustuvad.