

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja izskatīja Farmakovigilances riska novērtējuma komitejas (*PRAC*) ieteikumu, kas pieņemts 2017. gada 6. jūlijā.

### ***PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums***

#### **Pamatinformācija**

Gadolīniju saturošas kontrastvielas (*GdCA*) ir paramagnētiski gadolīnija(III) kompleksi ar dažāda veida organiskiem helatoriem. Tos izmanto magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRI) un magnētiskās rezonanses angiogrāfijas (MRA) kontrasta uzlabošanai. *GdCA* atšķiras ar savu struktūru: lineāra (gadodiamīds, gadopentētikskābe, gadobēnskābe, gadoksetikskābe, gadoversetamīds) vai makrocikliska (gadoteridols, gadobutrols, gadoterskābe), un ar vispārējo lādiņu uz izveidotā kompleksa (jonu vai nejonu).

Iepriekšējā atzinumā, pamatojoties uz Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, ko pabeidza 2010. gadā, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka *GdCA* izmantošana ir saistīta ar nefrogēnas sistēmiskas fibrozes (NSF) risku, kas ir nopietna dzīvībai bīstama saslimšana un izraisa ādas, locītavu un iekšējo orgānu fibrozi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. *CHMP* secināja, ka NSF risks dažādām gadolīniju saturošām kontrastvielām ir atšķirīgs, tādēļ *GdCA* tiek iedalītas trīs NSF riska grupās (augsts risks, vidējs risks un zems risks).

Kopš atzinuma pabeigšanas ir publicēti vairāki pētījumi ar dzīvniekiem un cilvēkiem, kas liecina, ka pēc *GdCA* ievadīšanas gadolīnijs uzkrājas aknu, nieru, muskuļu, kādas un kaulu audos. Bez tam, jaunākās publikācijas liecina, ka gadolīnijs uzkrājas arī smadzenēs.

Vienotā regulāro precizējuma ziņojumu par drošumu novērtējuma (*PSUSA*) procedūras ietvaros *PRAC* 2016. gada janvārī izskatīja visu pieejamo literatūru un datus, kas saistīti ar gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs, un ieteica dzēst no visu *GdCA* zāļu apraksta apgalvojumu, ka šie preparāti nevar izkļūt cauri neskartai asins-smadzeņu barjerai. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika pieprasīts atjaunināt šo preparātu riska pārvaldības plānu drošuma specifikācijas, lai atspoguļotu šos atklājumus. Tomēr *PRAC* uzskatīja, ka informāciju par uzkrāšanos smadzenēs un tās klīniskajām sekām ir nepieciešams turpināt pētīt atbilstoši pienācīgai procedūrai, un tādēļ ir nepieciešama izskatīšana ES līmenī.

Eiropas Komisija 2016. gada 9. martā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūto datu izvērtēšanas, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi attiecībā uz gadolīniju saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību, un sniegt ieteikumus, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

*PRAC* Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā noteiktās procedūras ietvaros izskatīja visu pieejamo informāciju, kas saistīta ar gadodiamīdu, gadopentētikskābi, gadobēnkābi, gadoksetikskābi, gadoteridolu, gadobutrolu, gadotērikskābi un gadoversetamīdu saturošu zāļu drošumu un efektivitāti.

#### **Ieguvumi**

*GdCA* sniegtos ieguvumus pierādīja, balstoties uz to spēju uzlabot MRI attēlveidošanas kvalitāti salīdzinājumā ar neuzlabotiem MRI skenēšanas attēliem, pamatojot šādu skenēšanas attēlu diagnostikas nozīmi slimību atklāšanā, prognozēšanā un pacientu ārstēšanā, lai panāktu konkrētu klīnisku rezultātu. Ir pierādīta šāda kontrasta uzlabošanas nozīme dažādu ķermeņa daļu un iekšējo

orgānu anatomijas, fizioloģijas un funkcionalitātes vizualizācijā, kas ietilpst dažādu slimību, tostarp vēža, iekaisuma slimību un deģeneratīvu saslimšanu diagnostiskajā izmeklēšanā.

Apstiprinātās *GdCA* indikācijas ir vispārīgas un attiecas uz visa ķermeņa skenēšanu/attēlveidošanu, kas ietver visus orgānus, izņemot *GdCA* ar mērķtiecīgām indikācijām, kas saistītas ar specifiskām fizikāli ķīmiskām īpašībām, kas ļauj uzlabot konkrētas īpašības.

Aknu attēlveidošanai dažas *GdCA* ļauj izmantot aizkavētas fāzes attēlveidošanu. Patiesībā ir divas aknu MRI uzlabošanas fāzes ar *GdCA*:

- dinamiskā fāze, kurā visas reģistrētās *GdCA* spēj uzlabot aknu attēlveidošanu,
- aizkavētā fāze, kas balstīta uz funkcionējošo hepatocītu selektīvu *GdCA* uzņemšanu, kā rezultātā tiek uzlabota un vizualizēta normāla aknu parenhīma, vienlaikus uzlabojot dažādu bojājumu, piemēram, cistu un hepatocelulārās karcinomas iezīmēšanu un atklāšanu.

Ir pierādīts, ka hepatocīti uzņem divas lineāras *GdCA*, gadoksetikskābi un gadobenikskābi, un tās ir vienīgās aknām paredzētās kontrastvielas, kas var nodrošināt gan dinamisko, gan aizkavētas fāzes attēlveidošanu. Šis ir klīniski nozīmīgs ieguvums, kas ļauj uzlabot dinamiskās fāzes aknu attēlveidošanu izteikti apasiņotu aknu bojājumu gadījumā, kā arī tādu bojājumu atklāšanā, kas ir redzami tikai aizkavētajā fāzē.

Gadoksetikskābi, ko aknas uzņem būtiskā daudzumā, ievada mazās devās (0,025 mmol/kg ķermeņa svara) un tai ir īss aizkavētās fāzes skenēšanas laiks (20 minūtes). Ir pierādīta tās klīniskā lietderība aknu attēlveidošanā. Tādēļ ir uzskatāms, ka gadoksetikskābe sniedz papildu ieguvumus pacientu ārstēšanā, ar gadolīnija ietekmi, kas ir samazināta, ievadot mazās devās, ko aknas uzņem būtiskā daudzumā, un ar īso aizkavētās fāzes skenēšanas laiku.

Ir pierādīta arī gadobēnskābes klīniskā lietderība aknu izmeklēšanā un uzsūkšanās aknās, taču mazākā daudzumā, tāpēc ir nepieciešama lielāka deva (0,05 mmol/kg ķermeņa svara), un tai ir garš aizkavētās fāzes attēlveidošanas sākuma laiks (40 minūtes).

Bez tam, divi *GdCA* preparāti, gadopentētikskābe un gadoterikskābe, ir reģistrēti kā preparāti intraartikulārai ievadīšanai magnētiskās rezonanses artrogrāfijas veikšanai, un tie spēj uzlabot konkrētu bojājumu attēlus. Tos ievada zemā koncentrācijā, apmēram 200 reizi mazākā, nekā ievadot *GdCA* intravenozi, un nozīmējot MR artrogrāfiju, iespēja pacientiem atkārtoti saņemt lielu starojuma devu ir mazāka, nekā nozīmējot preparāta ievadīšanu intravenozi.

## **Riski**

### ***Prekliniskie dati***

#### **Nehelatētā gadolīnija toksicitāte**

Preklīniskajos pētījumos ir pierādīta nehelatētā gadolīnija toksicitāte, kuras ietekmē rodas šūnu nekroze, fibroze un bojājumi, kas saistīti ar minerālu nogulsņēšanos. *In vitro* pētījumā ar žurkām ir ziņots par gadolīnija izraisītu citotoksicitāti caur oksidācijas izraisītām traumām. Bez tam *GdCA* toksicitāte ir novērota citos orgānos, piemēram, nierēs (izraisot NSF) un ādā (izraisot ādas iekaisuma plankumus), uzskatot, ka tā ir saistīta ar gadolīnija izdalīšanos no helāta.

#### **Gadolīnija nogulsņēšanās smadzenēs**

Šobrīd eksistē kumulatīvs pierādījumu daudzums literatūrā, ka gadolīnijs nogulsņējas smadzenēs. Ir vairākas publikācijas par pētījumiem ar žurkām, kas pierāda T1 svērtā signāla pastiprināšanos dziļo smadzeņu kodolos (*DCN*), kas ir ekvivalenti cilvēka zobainajiem kodoliem (*DN*), pēc lineāro vielu

ievadīšanas. Uzlabojums pēc gadobenāta dimeglumīna (*Multihance*) vai dimeglumīna gadopentetāta (*Magnevist*) bija straujāks nekā pēc gadodiamīda. Ar gadoterāta meglumīnu (*Dotarem*) šāds uzlabojums netika novērots.

Turpmākie pētījumi centās raksturot un noteikt gadolīnija nogulšņu daudzumu smadzenēs. Pētījumos ar žurkām Gd atliekas, kas tika atrastas žurku smadzenēs pēc atkārtotas lineāro *GdCA* ievadīšanas, bija sastopamas vismaz 3 izteiktās formās — šķīstošas mazas molekulas, iespējami neskarta *GdCA*, šķīstošas makromolekulas un lielākā mērā nešķīstoša forma. Smadzenēs šķīstošās frakcijas no dzīvniekiem, kas saņem lineārās vielas, saturēja daļu mikromolekulu. Dzīvnieku, kuri saņēma makrocikliskas vielas, smadzenēs ar gadolīniju saistītās makromolekulas netika konstatētas. Lielākais gadolīnija daudzums, kas tika iegūts no žurku smadzeņu audiem, bija saistīts gadodiamīds, kam seko gadobenāts un gadopentetāts.

Pētījums ar žurkām apstiprināja atklājumu, ka no lineārās vielas devas atkarīgais Gd daudzums smadzenēs visticamāk ir saistīts ar kumulatīvo devu, nevis vienu lielu vai vairākām mazām devām.

Preklīniskie smadzeņu audu elektronu mikroskopijas (EM) pētījumu dati arī sniedz pierādījumus par filamentozām elektronblīvām Gd nogulsniem apgabalos, kuros ir novērota T1 hiperintensitāte pēc gadodiamīda devu ievadīšanas.

Preklīniskie pierādījumi arī liecina par iespējamu gadolīnija izdalīšanos no helatējoša liganda smadzenēs pēc lineāro *GdCA* ievadīšanas. Gadolīnija iespējamā izdalīšanās no helatējoša liganda nav novērota pēc makrociklisko *GdCA* ievadīšanas. Gadolīnija, kas sasaistīts ar makromolekulām, paredzamā relaksivitāte ir lielāka, un tas varētu radīt T1 svērtu signālu zemā koncentrācijā.

Šķīstošā makromolekulārā saistītā Gd precīzas molekulārās formās nav zināmas, taču ir ticams, ka makromolekulas ir sasaistītas ar dehelatētu  $Gd^{3+}$  jonu.

Lielāku varbūtību, ka gadolīnijs izdalīsies smadzenēs, varētu sagaidīt no lineārām vielām ar zemāku kinētisko un termodinamisko stabilitāti, kurām tādējādi ir lielāka nosliece izdalīt gadolīniju audu vidē. Pamatoti var uzskatīt, ka gadolīnijs var dehelatēties no lineāriem *GdCA* un sasaistīties ar makromolekulām cilvēka smadzenēs līdzīgi kā ir novērots grauzēju smadzenēs.

### **Gadolīnija saglabāšanās laiks smadzenēs**

Attiecībā uz lineārajām vielām, kas vērtētas preklīniskos pētījumos, ir pierādīts, ka T1 signāla intensitāte *DCN* saglabājas vismaz vienu gadu bez jebkādas intensitātes samazināšanās. Atkārtoti gadodiamīda toksicitātes pētījumi liecina, ka absolūti zems gadolīnija līmenis smadzenēs tika novērots vienu nedēļu pēc devas ievadīšanas. Zemais līmenis saglabājās 20 nedēļas un 50. nedēļā tika novērota vēl lielāka samazināšanās, norādot, ka ir iespējama gadolīnija saglabāšanās smadzenēs ilgtermiņā, un neliecinot par gadolīnija izdalīšanos laikā līdz vienam gadam. Gd klātbūtne smadzenēs pēc citu lineāro aģentu gadopentētikskābes un gadobēnskābes pēdējās ievadīšanas tādu paša laika posmu saglabājās tādā pašā līmenī.

Ar makrocikliskajām vielām tika novērota tikai pārejoša T1 signāla intensitātes un gadolīnija koncentrācijas (mērot ar ICP-MS<sup>1</sup>, tādējādi neizjaucot Gd molekulāro formu) palielināšanās. Kāds cits pētījums liecina, ka vienu gadu pēc makrocikliskās vielas gadoteriksābes ievadīšanas Gd līmenis smadzenēs ir vairāk nekā 30 reizes zemāks nekā pēc lineārā gadodiamīda ievadīšanas.

Vēl kādā citā pētījumā tika atklāts, ka pēc lineāro *GdCA* gadodiamīda un gadobēnskābes ievadīšanas tieši muguras smadzeņu šķidrumā (*CSF*) palielinājās signāla intensitāte žurku *DCN* līdz pat 5 nedēļām pēc ievadīšanas. Makrocikliskā viela gadobutrols pēc šā laika perioda hiperintensitāti neuzrādīja.

---

<sup>1</sup> ICP-MS: Induktīvi sapārotas plazmas masspektrometrija

Tādējādi dati liecina, ka lineārie aģenti nogulsnējas smadzenēs un saglabājas vienu gadu vai pat ilgāk. No datiem var secināt, ka makrocikliskās vielas arī nogulsnējas smadzenēs, taču uzrāda tikai pārejošu Gd palielināšanos un tas ātri izskalojas.

### **Klīniskie dati**

#### **Uzkrāšanās smadzenēs**

Vairākos pētījumos ar cilvēkiem tika novērota DN un *globus pallidus* (GP) uzlabošanās skenēšanā bez kontrastvielas pēc iepriekšējās lineāro GdCA izmantošanas. Vairāki pētījumi liecina, ka pastāv saikne starp lineāro GdCA izmantošanas reizēm un signāla intensitātes izmaiņām. Šī attiecība vēl vairāk nostiprina MRI pētījumu interpretāciju kā pierādījums, ka gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs ir cēloniski saistīta ar GdCA ietekmi.

T1 signāla pastiprināšanās tika dokumentēta vairākos preklīniskos, kā arī klīniskos pētījumos, kas parādīja, ka šie dati ir konsekventi pētījumos ar pelēm, žurkām un cilvēkiem, kas apstiprina signāla intensitātes palielināšanās rezultātu uzticamību.

Ir jaunāki MRI pētījumi, kuros ir dokumentēta signāla intensitātes palielināšanās smadzenēs saistībā ar makrocikliskajiem GdCA, norādot, ka arī šīs vielas var izraisīt gadolīnija nogulsnēšanos smadzenēs. Tomēr šādiem pētījumiem ir būtiski ierobežojumi (piem., pētījumus nevarēja veikt bez lineāra GdCA ietekmes pirms pētījuma perioda) un tādēļ tajos nevar noteikt cēlonisko saikni ar makrocikliskajām vielām.

Dati no audu paraugiem, kas iegūti pēc nāves, parādīja, ka visaugstākā gadolīnija koncentrācija smadzenēs tika novērota pacientiem, kam vairākkārt tika ievadīts gadodiamīds, norādot, ka ievadīto devu skaits ietekmē gadolīnija nogulsnēšanos. Pētījumā tika arī konstatēts, ka signāla intensitātes izmaiņas ir lielā mērā saistītas ar gadolīnija daudzumu, kas atklāts ar ICP-MS.

Šādas gadolīnija saglabāšanās ilgtermiņa klīniskās sekas šobrīd nav zināmas. Lai gan nav pierādīta nekādas nevēlamas neiroloģiskas blakusparādības, ko izraisa gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs, ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti. Kaitīgā ietekme un potenciālā mijiedarbība ar slimības procesiem ir ticama, ņemot vērā stabilitātes datus, kas liecina par lineāro vielu dehelatāciju *in vivo* un zināmu nehelatēta gadolīnija toksicitāti. Pamatojoties uz zināšanām par ietekmēto smadzeņu apvidu (ieskaitot DN un GP) darbību, šīs sekas var ietvert ietekmi uz sīkās motorikas iemaņām vai kognitīviem traucējumiem, sevišķi pacientiem ar ilgstošām neiroloģiskām slimībām, kas var apslēpt šos gadījumus. Šīs sekas var būt aizkavētas vai neizteiktas.

Bez tam, pastāv bažas, ka gadolīnija nogulsnēšanās var pasliktināt esošas iekaisuma slimības, jo ir novērota uzkrāšanās iekaisušos audu bojājumos. Tas tika apspriests ar klīniskajiem ekspertiem speciālās ekspertu grupas sanāksmes ietvaros, kas apstiprināja iespējamu saistību, taču tā vēl nav pierādīta. Eksperti arī paziņoja, ka ir ticams, ka nevēlamās klīniskās blakusparādības var būt saistītas ar gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs.

Pastāv arī bažas par to, ka gadolīnija nogulsnes dažos audos, sevišķi, kaulos, var rasties vēlāk, piemēram, kaulu blīvuma samazināšanās laikā novecošanas vai grūtniecības/zīdīšanas laikā, izraisot pacientos tālāku sistēmisku gadolīnija izplatīšanos.

#### **Nieru darbības traucējumu ietekme**

Galvenais GdCA izvadīšanas veids ir caur nierēm, un pagarināts izvadīšanas laiks, ko izraisa nopietni nieru darbības traucējumi, var teorētiski palielināt potenciālo uzkrāšanos smadzeņu audos.

Pieejamie dati par cilvēkiem apstiprina secinājumu, ka lai gan nieru darbības traucējumi nav obligāts priekšnosacījums signāla hiperintensitātes pieaugumam smadzenēs, nieru darbības traucējumi palielina smadzeņu uzkrāšanās un signāla hiperintensitātes iespējamību.

Ir arī zināms, ka nieru darbības traucējumi palielina Gd ilgstošu saglabāšanos žurkās atbilstoši *GdCA* tendencei atbrīvot Gd *in vivo*. Atkārtota gadodiamīda ievadīšana žurkām ar nieru darbības traucējumiem izraisīja palielinātu T1 hipersignālu dziļo smadzenīšu kodolos salīdzinājumā ar novērojumiem ar normālu nieru darbību.

Tādējādi var secināt, ka ne vienmēr nieru darbības traucējumu gadījumā Gd nogulsņējas, taču tie var palielināt Gd daudzumu, kas nogulsņējas smadzenēs.

### ***Citi drošuma aspekti***

#### **Nefrogēna sistēmiska fibroze (NSF)**

Gadolīnija izdalīšanās pacientos ar smagiem nieru darbības traucējumiem var izraisīt nefrogēnu sistēmisku fibrozi (NSF), smagu un dzīvībai bīstamu sindromu, kas ietekmē ādu, locītavas un iekšējos orgānus. Visi *GdCA* vairāk vai mazāk izdalās caur nierēm no 50 % apmērā gadoksetikskābei līdz 100% vairumam citu šīs klases vielu. Tādējādi *GdCA* izvadīšana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir samazināta. Galvenie faktori, kas veicina NSF rašanos, ir pagarināts izvadīšanas laiks pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gadolīnija izdalīšanās no *GdCA*.

Gadolīniju saturošus preparātus attiecībā uz NSF iedala riska kategorijās. Zāļu aprakstā ir iekļauti brīdinājumi un lietošanas ierobežojumi attiecībā uz augstāka NSF riska preparātiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot augsta NSF riska preparātu kontraindikācijas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai akūtu nieru bojājumu (*AKI*), kā arī pāriešanu un zema riska preparātiem.

Lineārās *GdCA* ir saistītas ar būtisku NSF risku. Šķiet, ka ieviestie riska mazināšanas pasākumi, pamatojoties uz ikgadējiem spontānu gadījumu ziņojumiem, ir efektīvi.

#### **Paaugstināta jutība**

Paaugstināta jutība vai anafilaktiska reakcija uz *GdCA* var izpausties kā dažādas klīniskas pazīmes un simptomi. Daudzas no tām ir bieži sastopamas, taču nav nopietnas reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene un apsārtums. *GdCA* izraisīto paaugstināta jutības reakciju absolūtais rādītājs ir zems, un par to ir ziņots 0,01 % līdz 0,001 % gadījumu no pētījumiem par paaugstināta jutības reakciju sastopamību. Lielākā daļa šo reakciju nav nopietnas, ar ļoti nelielu daļu pacientu, kam ir novērojamas smagas paaugstināta jutības reakcijas. Nav pārliecinošu pierādījumu par paaugstināta jutības reakcijas vai citu ar *GdCA* saistītu akūtu reakciju sastopamības biežuma patiesajām atšķirībām vai ADR ar letālu iznākumu sastopamības biežumu atšķirībām šajā klasē.

#### **Gadolīnija izraisīti iekaisuma plankumi**

Saistībā ar dažām gadolīniju saturošām kontrastvielām ir ziņots par gadolīnija izraisītiem iekaisuma plankumiem ar sklerotiskiem asinsķermenīšiem histoloģijā pacientiem, kam nav citu nefrogēnas sistēmiskas fibrozes simptomu vai pazīmju

## **Klīnisko pētījumu iespējamība**

*PRAC* izskatīja potenciālos klīniskos pētījumus, kas jāveic, lai pilnībā kļiedētu bažas par ticamām neiroloģiskām blakusparādībām. Uzskata, ka šādi pētījumi nav iespējami, ņemot vērā nevienmērīgumu pacientu populācijai, kam veic MRI.

Klīniskajiem novērojumpētījumiem būs ierobežojumi, jo nelabvēlīgu kognitīvo vai motorikas neiroloģisko seku noteikšanai nevar izmantot standarta metodes un tās nevar arī noteikt ierastā veidā, kā arī tās var nebūt ne ticamas, ne derīgas.

Intervences klīniskos pētījumus, kuros salīdzina dažādus preparātus, var uzskatīt par neētiskiem.

Lai sagatavotu jebkādos nākotnes klīniskos pētījumus *GdCA* ilgtermiņa drošuma noteikšanai pacientiem, būtu nepieciešams liels skaits pacientu, lai būtu pietiekamas iespējas noteikt nelielu nevēlamu iedarbību uz uztveri (kognitīvos traucējumus) vai fiziskajām spējām (sīkās motorikas iemaņām). Šādi ilgtermiņa drošuma pētījumi samērīgā laika posmā nešķiet iespējami.

## **Riska mazināšanas pasākumi**

Lai samazinātu *Gd* uzkrāšanās smadzenēs risku un iespējamo saistīto kaitējumu attiecībā uz lineārajām *GdCA*, *PRAC* ir izskatījusi riska mazināšanas pasākumu iespējas, piemēram, brīdinājumus zāļu aprakstā, kontrindikācijas un citus papildu riska mazināšanas pasākumus.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav identificēta neviena īpaša pacientu grupa, kurā nebūtu notikusi *Gd* saglabāšanās smadzenēs, jo gan bērniem, gan pieaugušajiem var tikt novērota *Gd* uzkrāšanās smadzenēs. *PRAC* arī nespēja noteikt gadolīnija ietekmes un gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs drošu robežvērtības līmeni, vai noteikt laika periodu, kurā iespējamās nevēlamās blakusparādības varētu izpausties.

Tādējādi *PRAC* uzskatīja, ka nav pamata ierobežot lineārās *GdCA* izmantošanu pie noteiktām indikācijām vai noteiktām pacientu grupām, un turpināt pakļaut pacientus riskam, ko rada gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs, un ka riska mazināšanas pasākumi, piemēram, brīdinājumi zāļu aprakstā vai citas kontrindikācijas neierobežotu lineāro *GdCA* ietekmi, jo nav noteikts, kāds ir drošs gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs līmenis.

*PRAC* arī izskatīja devu skaita ierobežošanu pacientiem un secināja, ka ir grūti praktiski ierobežot devu skaitu, jo nav iespējams pārlicināties, kura kontrastviela pacientiem ir ievadīta iepriekš, un nav iespējams nodrošināt efektīvu ievadīto devu skaita ierobežojumu pacienta dzīves laikā.

## **Ieguvumu un riska attiecība**

### *Intravenozi lietojamas lineāras gadolīniju saturošas kontrastvielas (GdCA)*

Ņemot vērā a) pierādījumus, kas liecina, ka lineārās *GdCA* no savām helatējošām liganda molekulām atbrīvo *Gd*, ko izraisa zema kinētiskā un termodinamiskā stabilitāte, b) zināmo nehelatēta gadolīnija toksicitāti; c) datus, kas pamato lineāro *GdCA* spēju izplatīties un uzkrāties smadzenēs, d) faktu, ka lineārās vielas smadzenēs uzkrājas un saglabājas līdz pat vienam gadam vai vairāk un e) nogulsņēšanos citos audos un ar to saistīto kaitējumu, *PRAC* uzskatīja, ka pastāv pamatotas un nopietnas bažas par iespējamo neiroloģisko kaitējumu, kas saistīts ar gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs. Ņemot vērā ietekmētos smadzeņu apgabalus (ieskaitot *DN* un *GP*), potenciālās neiroloģiskās sekas ietver ietekmi uz sīkās motorikas iemaņām vai kognitīvajiem traucējumiem, sevišķi pacientiem ar ilgstošām neiroloģiskām slimībām, kas var apslēpt šos gadījumus.

Lai mazinātu šīs nopietnās bažas par potenciālajām neiroloģiskajām sekām, *PRAC* izskatīja klīnisko drošuma pētījumu — gan novērojumpētījumu, gan intervences pētījumu — iespējamību, un secināja, ka šādi pētījumi samērīgā laika posmā nav iespējami.

Bez tam, tā kā nav iespējams noteikt nevienu pacientu grupu, kam ir mazāks uzkrāšanās smadzenēs risks vai uzkrāšanās smadzenēs ar drošu robežvērtības līmeni, lineāro *GdCA* lietošanas ierobežošana pie noteiktām indikācijām vai noteiktās pacientu grupās nav uzskatāma par atbilstošu. Arī ievadīto devu skaita ierobežošana pacienta dzīves laikā ir praktiski apgrūtināta un tādējādi būtu neefektīva.

Tādējādi, ņemot vērā nopietnās bažas par potenciālu neiroloģisku kaitējumu, nogulsnēšanos citos audos un ar to saistītos potenciālos riskus, kā arī jau noteiktos riskus, kas saistīti ar lineāro *GdCA* lietošanu (ieskaitot būtisku NSF risku un gadolīnija izraisītos iekaisuma plankumus), *PRAC* uzskatīja, ka ieguvumi, ko rada MR attēlu uzlabošana, nepārsniedz zināmos un potenciālos riskus, ko rada šie preparāti.

*PRAC* arī izskatīja divu lineāro *GdCA*, gadoksetikskābes un gadobēnskābes, nozīmēšanu aknu attēlveidošanā. Šie preparāti uzsūcas hepatocītos un var nodrošināt ne tikai dinamiskās fāzes attēlveidošanu, bet arī aizkavētās fāzes attēlveidošanu izteikti apasiņotu aknu bojājumu gadījumā, kā arī tādu bojājumu atklāšanā, kas ir redzami tikai aizkavētajā fāzē.

Pieejamajos pētījumos, kas saistīti ar gadobēnskābi, nav noteiktas relaksivitātes, attēla kvalitātes un tehniskā snieguma atšķirības. Gadobēnskābe uzsūcas hepatocītos. Tomēr, ņemot vērā uzsūkšanos aknās, nepieciešamo lielo devu (0,05 mmol/kg ķermeņa svara) un ilgo laiku, pirms sākas aizkavētā attēlveidošanas fāze (40 minūtes), *PRAC* atzina, ka ieguvumi no gadobēnskābes un to saturošiem preparātiem visās atļautajās indikācijās, ieskaitot aknu attēlveidošanu, nepārsniedz potenciālos un atklātos riskus, kas saistīti ar šā preparāta lietošanu.

Tā kā lineārā viela gadoksetikskābe, kas ir pierādījusi klīnisko lietderību aknu attēlveidošanā, ņemot vērā tās būtisko uzsūkšanos aknās, tās ievadīšanu mazā devā (0,025 mmol/kg ķermeņa svara) un īso laiku, kas nepieciešams aizkavētās fāzes skenēšanai (20 minūtes), *PRAC* atzina, ka tā sniedz papildu ieguvumus pacienta ārstēšanā, bet gadolīnija ietekme ir samazināta, ievadot mazu devu un īso laiku, kas nepieciešams aizkavētajai fāzei. Tādējādi gadoksetikskābes ieguvumi pārsniedz tās radītos riskus.

#### *Makrocikliskās GdCA*

Makrocikliskajām *GdCA* ir ļoti maza iespēja uzkrāt gadolīniju audos, tās ir ļoti stabilas un rada zemu dehelatācijas risku. Lai gan uzkrāšanās ņemot vērā T1w signāla intensitāti palielinās un ar šīm vielām īsu laiku ir novērota gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs (iespējams, neskartas *GdCA* molekulas formā), ilgtermiņa uzkrāšanās smadzenēs nav novērota. Attiecībā uz šiem preparātiem *PRAC* atzina, ka risku var mazināt, ierobežojot lietošanu, nozīmējot mazāku devu, kas nodrošina pietiekamu uzlabojumu diagnostiskos nolūkos, un sniedzot pienācīgus brīdinājumus zāļu aprakstā, lai samazinātu potenciālo gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs, kā arī citos orgānos un audos.

Bez tam, makrocikliskās vielas rada tikai nelielu NSF rašanās risku.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* atzina, ka ieguvumi no makrocikliskajām vielām pārsniedz to radītos riskus.

#### *Intraartikulāri lietojamie GdCA preparāti*

Intraartikulāri lietojamus preparātus, kas satur gadopentētikskābi un gadoterikskābi, ievada ļoti mazās devās, un tie rada nelielu uzkrāšanās audos risku. Bez tam, atkārtota šo preparātu lietošana ir ļoti maz ticama. Tādējādi *PRAC* atzina, ka ieguvumi no šiem preparātiem pārsniedz to radītos riskus.



## Pārskatīšanas procedūra

Pēc PRAC ieteikuma pieņemšanas 2017. gada martā, divi reģistrācijas apliecības īpašnieki (*Bracco* un *GE Healthcare*) izteica iebildumus par sākotnējo PRAC ieteikumu.

PRAC apliecināja, ka tā ir izskatījusi visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus sākotnējās izskatīšanas procedūras kontekstā. Neskatoties uz to un ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegto detalizēto pamatojumu, PRAC veica jaunu pieejamo datu novērtēšanu pārskatīšanas kontekstā.

## PRAC secinājumi, pamatojoties uz atkārtotu pārskatīšanu

PRAC šīs pārskatīšanas ietvaros izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegto detalizēto pamatojumu un šā pamatojuma zinātniskos datus.

### Gd uzkrāšanās smadzenēs

Attiecībā uz apgalvojumu, ka no gadodiamīda cilvēka ķermenī neatbrīvojas burtiski nekāds daudzums gadolīnija, PRAC norādīja, ka *in vitro* apstākļos 37°C cilvēka serumā Gd strauji atdalās no sava helatora (*Frenzel et al.*, 2008). PRAC atzina, ka ir ļoti maz ticams, ka *in vivo* apstākļos Gd izdalīšanās no gadodiamīda ir lēnāka nekā *in vitro*. Lai *in vivo* stabilitāte būtu lielāka nekā *in vitro* stabilitāte, ir nepieciešama stabilizējošu vielu rašanās *in vivo*, taču reģistrācijas apliecības īpašnieks nav sniedzis nekādus pārliecinošus pierādījumus, kas apstiprinātu Gd kompleksa stabilitātes palielināšanos cilvēka ķermenī.

Daudzi preparāti, sevišķi uz lineārā Gd bāzes radītās kontrastvielas, satur brīvo helatoru atlikumus, lai ātri satvertu atbrīvojušos Gd. Tas skaidri norāda, ka potenciālā dehelatācija ķermenī ir atzīta parādība. Ķermenī var notikt spontāna Gd atbrīvošanās no sava helatora, Gd var konfliktēt ar citiem metāliem (piem., ar metāliem bagātos smadzeņu apvidos), kā arī viens helators var konfliktēt ar citiem helatoriem (piem., makromolekulām). Īpaši cinks, varš un dzelzs (*Frenzel et al.*, 2008) tiek raksturoti kā konfliktējoši metāli, kas var atbrīvot Gd. Glikozaminoglikāni, piemēram, heparīns var saistīt Gd un tādējādi to atraut no tā farmakoloģiskā helatora. Šos rezultātus var imitēt *in vitro*, un tie vēl vairāk samazinās *GdCA* kompleksa stabilitāti *in vivo* apstākļos.

Attiecībā uz *Frenzel et al.* (2017) *ex vivo* izplatīšanās pētījuma derīgumu, PRAC atzina, ka pētījums neveicina izpratni par to, kādā tieši formā uz Gd bāzes radītās kontrastvielas uzkrājas organismā, tomēr PRAC atzina, ka šis pētījums līdzās citiem pētījumiem, apliecina, ka lineārie helatori rada lielāku uzkrātā Gd daudzumu un ir atšķirība starp lineārajiem un makrocikliskajiem helatoriem attiecībā uz saistīšanos pie nešķīstošām makromolekulām. Tādējādi vairākos eksperimentos (ieskaitot *Port et al.* 2009, *Sieber et al.* 2008) kļūst acīmredzama diezgan vāja lineāro helatoru saistīšana pie Gd, un tādēļ ir maz ticams, ka komplekss ir pilnībā stabils *in vivo* apstākļos.

Attiecībā uz reģistrācijas apliecības īpašnieku apgalvojumu, ka lineārās *GdCA* neizraisa izteiktāku Gd saglabāšanos un no smadzeņu audiem neatbrīvojas lēnāk nekā makrocikliskās *GdCA*, PRAC atzina, ka *McDonald et al.* (2017) pētījumam, kas apstiprina T1 hiperintensitāti žurku laterālajos zobainajos kodolos vienu nedēļu pēc makrociklisko vielu (*Gadovist* un *Prohance*) ievadīšanas, ir vairākas nepilnības:

- Smadzeņu apgabalā tika konstatēts tikai neliels signāls, ko *McDonald et al.* uzskatīja par zobaino kodolu (*DN*), taču šis pieņēmums nav pārliecinošs, ņemot vērā attēlotos rādītājus.
- T1 signāla forma un izmērs izteikti atšķiras no signāla formas, par ko ir ziņots divos jaunākos pētījumos (*Jost et al.*, 2016, un *Robert et al.*, 2015), un nav pilnībā skaidrs, vai pastiprinātā signāla apgabals tiešām atbilst *DN* vai kādam citam smadzeņu apgabalam.

- Gd saglabāšanos pētīja diezgan agri (vienu nedēļu) pēc terapijas izbeigšanas, tāpēc atklātais Gd var nebūt ilgstošas uzkrāšanās formā. *Smith et al.* 2017 aprakstīja, ka uzkrātais Gd aizvien samazinās pēc vienas nedēļas, tāpēc acīmredzami eksistē īslaicīgs uzkrājums, kas atšķiras no materiāla, kas saglabājas ilgstoši.
- Diezgan augstais un īpaši augsti mainīgais Gd audu līmenis kontroles dzīvniekiem, kas saņēma fizioloģisko šķīdumu. Visiem dzīvniekiem ūdeni vajadzēja saņemt no viena un tā paša avota.
- Bez tam, pēc *GdCA* ievadīšanas transmisijas elektronu mikroskopijā (TEM) tika atklātas biezas nogulsnes dažādos audos, kas tika uzskatītas par Gd nogulsnēm. Nav pilnībā skaidrs, cik uzticama bija metode Gd daudzuma noteikšanai audos.
- Ar fizioloģisko šķīdumu apstrādātajos paraugos konstatēja augstu Gd līmeni ar lielām atšķirībām starp indivīdiem. Autori tam nevarēja sniegt pamatotu skaidrojumu. Jānorāda, ka *McDonald et al.* (2017) ziņoja par ļoti nelielu Gd nogulsnēšanos. Viņi ir aprakstījuši, ka *ProHance* saņēmušu dzīvnieku audos TEM ir atklāti elektronblīvi gabali, ko sākumā uzskatīja par Gd nogulsnēm, jo tie acīmredzami izskatījās līdzīgi. Tomēr tālākas analīzes tajos neatklāja Gd, tādēļ pieņēma, ka Gd līmenis audos ir zems, un netika aplūkots jautājums, kas šie blīvie veidojumi vēl varētu būt. Bez tam, Gd satura smadzenēs standarta novirze preparātam *Gadovist* bija neparasti liela. Šie novērojumi pieļauj iespēju, ka Gd noteikšanai izmantotā metode noteiktos apstākļos ir neuzticama.

Nemot vērā šo nenoteiktību, secinājumus par dažādu kontrastvielu atšķirīgu vai līdzīgu uzvedību, ko pētīja *McDonald et al.*, izdarīt nav iespējams.

*PRAC* arī norādīja, ka *McDonald et al.* pārbaudīja lielās *GdCA* devas ( $20 \times 2,5$  mmol), un pētījuma ilgums ir salīdzinoši īss (piemēram, *Frenzel et al.* 2017 pētījumā pārbaudītās kopējas devas bija uz pusi mazākas nekā *McDonald et al.* pētījumā ( $10 \times 2,5$  mmol), savukārt laiks līdz pirmā audu parauga ņemšanai *Frenzel et al.* 2017 pētījumā bija 24 dienas, bet *McDonald 2017* pētījumā — 7 dienas).

Tādējādi *PRAC* atzina, ka *McDonald* pētījums nemainīja komitejas iepriekšējos secinājumus un norādīja, ka šo viedokli atbalsta arī speciālā ekspertu grupa, kas tikās 19. jūnijā.

Bez tam, preklīniskajos un klīniskajos pētījumos ar masspektrometru tika atklāta zema lineāro gadolīnija vielu un makrociklisko vielu koncentrācija. Preklīniskajos pētījumos (*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; reģistrācijas apliecības īpašnieku nepublicētie pētījumi) līmeņi ar lineārajām vielām parasti bija aptuveni 10 reižu augstāki.

Dati no klīniskajiem pētījumiem, kas veikti pēc nāves, ir neviendabīgi, un tādēļ ir grūti salīdzināt līmeņus. Tomēr šie dati ir jāvērtē preklīnisko pētījumu kontekstā, kas uzrāda augstāku gadolīnija saturu smadzenēs pēc lineāro *GdCA* ievadīšanas salīdzinājumā ar makrociklisko *GdCA* ievadīšanu. Preklīniskie pierādījumi arī liecina par iespējamu gadolīnija izdalīšanos smadzenēs no helatējoša liganda pēc lineāro *GdCA* ievadīšanas, taču ne pēc makrociklisko *GdCA* ievadīšanas (*Frenzel et al.*, 2017).

Saskaņā ar patreizējām zināšanām par gadolīnija nogulsnēšanos smadzenēs, lineārie savienojumi smadzenēs ir atklāti lielākā daudzumā nekā makrocikliskie savienojumi, un tie tur uzkrājas veidā, kas nepieļauj agrīnu izskalošanu. Tādēļ smadzenēs īpaši noturīgi ir lineārie savienojumi. Klīniskos atklājumus (piemēram, *Radbruch et al.*), ka makrocikliskās vielas neizraisa smadzeņu T1 hiperintensitāti, atkārtoja citās grupās, un tādēļ tos var uzskatīt par pamatotiem.

Kopumā *PRAC* atzina, ka nav jaunu argumentu, kas ļautu pārliecinoši apstrīdēt komisijas iepriekšējos uzskatus par Gd dehelatāciju un no tās izrietošo lineāro *GdCA* kompleksu zemo stabilitāti, kas būtiski ietekmē nogulsnēšanās audos.

## Gd uzkrāšanās smadzenēs toksicitāte

*GdCA* toksicitāte galvenokārt attiecas uz Gd disociāciju no helatētajiem kompleksiem. Uzskata, ka šī disociācija ir saistīta ar dažāda veida *GdCA* kompleksu stabilitātes atšķirībām (Spencer et al. 1997). Lantanīdu joni, piemēram, gadolīnijs, var saistīties ar  $Ca^{2+}$  saistošajiem enzīmiem un mijiedarboties ar kalcija kanāliem, ko izraisa  $Ca^{2+}$  konfliktēšana šūnu un bioķīmiskajos procesos, kas var izraisīt nevēlamas bioloģiskas blakusparādības (Sherry et al., 2009).

Saistībā ar preklīniskajiem pētījumiem tika pierādīts, ka nehelatēts gadolīnijs gadolīnija hlorīda formā ir toksisks un izraisa tostarp šūnu nekrozi, fibrozi, kā arī bojājumus, kas saistīti ar minerālu nogulsņēšanos (Spencer et al., 1997; Rees et al., 1997), bet *in vitro* pētījumos ar žurku neironiem tika ziņots par gadolīnija izraisītu citotoksicitāti oksidācijas izraisītu traumu rezultātā (Xia et al., 2011).

Ņemot vērā novērošanas datus, kas līdz šim nav apstiprinājuši risku, kas saistīts ar Gd uzkrāšanos smadzenēs, *PRAC* atzina, ka:

- *Welk et al.* (2016) pētījuma nozīme ir ierobežota un rezultāti neliecina par saistību starp *GdCA* ievadīšanu un priekšlaicīgu parkinsonisma rašanos. Tomēr tas atklāj sarežģītību un grūtības, kas ir saistītas ar mērķi analizēt potenciālās neiroloģiskās sekas.
- Pētījuma rezultātus no *Mayo* klīniskā pētījuma par novecošanu (*MCSA*) (*McDonald et al.*, 2017, manuskripts tiek gatavots) ierobežo nelieli paraugu izmēri, relatīvi īsais novērošanas laiks attiecībā uz ilgtermiņa sekām, iztrūkstoša diskusija par paredzēto raksturlielumu jutīgumu attiecībā uz potenciālu nelabvēlīgu seku blakusparādību noteikšanu, pilnīgas un detalizētas informācijas trūkums par statistikas metodēm un to uzticamību, kā arī to ierobežotība kopumā, lai varētu pārliecināt par *GdCA* izmantošanas drošumu.

Ņemot vērā iepriekš minēto un apbalvojumu, ka pietrūkst nogulsnēta gadolīnija izraisītas neirotoksicitātes klīnisko pierādījumu, *PRAC* atzina, ka neskatoties uz to, ka gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs klīniskās sekas šobrīd nav zināmas vai ir neskaidras, neesošo vai ierobežoto informācija no galīgajiem ziņojumiem nevar uzskatīt par pierādījumu, ka šāda toksicitāte nepastāv.

Smadzeņu apgabali, kuros ir vislielākā smadzeņu uzkrāšanās iespēja, ir zobainie kodoli un dziļo smadzenīšu kodoli. Šie apgabali piedalās patvaļīgu un piespiedu kustību vadīšanā. Nelabvēlīgi gadījumi var ietvert tādus gadījumus, kā muskuļu kustības koordinācijas traucējumi, trīce un citi kustību traucējumi. Nevēlamās blakusparādības var būt aizkavētas vai nemanāmas, ieskaitot ietekmi uz sīkās motorikas iemaņām vai kognitīvos traucējumus, sevišķi cilvēkiem ar ilgstošām neiroloģiskām slimībām.

## *Omniscan* nozīmēšana konkrētiem orgāniem

Ņemot vērā apgalvojumu par *Omniscan* indicēšanu sirds izmeklējumiem, *PRAC* uzsvēra, ka galvenais sirds perfūzijas attēlveidošanas mērķis ir atklāt išēmisko sirds slimību pacientiem, kam ir aizdomas par vainagartēriju slimību vai kardiomiopātiju. Perfūzijas attēlveidošanu MRI parasti veic gan miera stāvoklī, gan farmakoloģiska stresa laikā (piemēram, nozīmējot adenozinu vai dipiridamolu), un izmanto dinamisku attēlveidošanas paņēmieni, kurā signāla intensitāte miokardā tie vērtēta kontrastvielas devas virzības laikā. Sirds MR, kas ietver perfūziju un atliktas kontrastēšanas attēlveidošanu, sniedz svarīgu informāciju par dzīvotspējīgiem audiem dažādās sirds un asinsvadu slimībās, kas nepieciešams šo slimību diagnosticēšanai un ārstēšanai.

Saistībā ar apgalvojumu, ka gadodiamīdam (*Omniscan*) ir vienreizējas indikācijas miokarda perfūzijas attēlveidošanā, *PRAC* atzina, ka viss MRI indikāciju kopums ietver sirds attēlveidošanu, ieskaitot miokarda perfūzijas attēlveidošanu.

Šie secinājumi atbilst ekspertu atzinumam, kas tika izteikti speciālā ekspertu grupas sanāksmē, proti, ka lineārās un makrocikliskās vielas tikt savstarpēji aizstātas sirds attēlveidošanā un ka nav noteikta vai uztverta to klīniskās lietderības atšķirība.

### **Multihance indicēšana konkrētām populācijām**

Saistībā ar *Multihance* izmantošanu pediatrikajā populācijā, tika norādīts, ka neskatoties uz to, ka pieaugušo populācijā bieži ir sastopama hepatocelulārā karcinoma, kā arī metastātiski bojājumi, bērniem aknu slimības ir izklaidētas, nevis perēkļainas, un audzēji ir reti. *PRAC* secināja, ka pamatojoties uz pieejamajiem datiem, var turpināt izmantot *Multihance* pediatrikajai populācijai aknu aizkavētas fāzes attēlveidošanā.

### **Augstāka *Multihance* relaksivitāte**

Saistībā ar apgalvojumu par augstāku *Multihance* relaksivitāti, kas nodrošina labāku attēla uzlabošanu un diagnostisko sniegumu, nekā citas *GdCA*, tika norādīts, ka augstāku *Multihance* relaksivitāti, kas rada spēcīgāku signālu un labāku attēlu, automātiski nevar tulkot kā atšķirīgu diagnostisko sniegumu. Tādējādi secinājums, ka pastāv būtiskas un klīniski nozīmīgas atšķirības starp *GdCA*, ir jāpamato ar ticamiem pierādījumiem no klīniskajiem pētījumiem, ieskaitot pierādījumus par labāku klīnisko rezultātu un pacienta ārstēšanu, kas šobrīd nav pieejami. Ietekme uz izpratni par diagnostiku un pacienta ārstēšanu nav pierādīta.

Patiesībā *PRAC* izvērtēja divu starp indivīdiem atšķirīgu, pārklājošos salīdzinājumu rezultātus, kas iegūti ar *Multihance* devu 0,1 mmol/kg ķermeņa svara pretstatā diviem salīdzināmajiem preparātiem (gadopentēta dimeglumīnam un gadodiamīdam) ar devu 0,1 mmol/kg ķermeņa svara pacientiem ar zināmu vai iespējamu smadzeņu vai mugurkaula slimību, kuriem tiek veikta centrālās nervu sistēmas (CNS) (MH-109, MH-130) MRI, un secināja, ka pētījumos tika izmantots aklais MRI attēlu salīdzinājums, kas iegūts ar divām *GdCA* blakus, un ir iegūti rezultāti, kas priekšroku dod *Multihance*, pamatojoties uz gaišākiem attēliem, taču neatspoguļojot nekādas atšķirības pieejamajā diagnostiskajā informācijā vai ietekmi uz izpratni par diagnostiku, pacienta ārstēšanu vai klīnisko rezultātu. Tika paziņots, ka pētījumu rezultāti tieši neparāda ietekmi uz pacientu ārstēšanu.

Bez tam, ņemot vērā makrociklisko *GdCA* (*Dotarem*, *Prohance* un *Gadovist*) zāļu aprakstus, kuros ir ieteikta lielāka deva CNS attēlveidošanā, lai uzlabotu vizualizāciju, un angiogrāfijā, taču ne visa ķermeņa attēlveidošanā, *PRAC* atzina, ka *Multihance* un makrociklisko vielu diagnostiskā snieguma klīniski nozīmīgās atšķirības ir jāpamato ar drošiem pierādījumiem klīniskiem salīdzinājumpētījumiem, nevis apstiprinātu zāļu aprakstu salīdzinājumu, kam var būt ierobežojumi.

Ņemot vērā apgalvojumu, ka *Multihance* rada mazāku nevēlamu kardiovaskulāro notikumu risku, *PRAC* atzina, ka preklīniskie dati, kā arī pieejamie klīniskie dati neliecina par kardiovaskulāro risku atšķirībām (ieskaitot QT pagarinājumu) ar aizkavētas aknu attēlveidošanas vielām.

### **Paaugstināta jutība**

Ņemot vērā iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas sastopamības atšķirības, *PRAC* norādīja, ka šīs ir zināmas visu *GdCA* retas reakcijas. Neskatoties uz izmantošanu visā pasaulē, nopietnas nevēlamas blakusparādības ir retas. Visbiežāk novērotā izpausme ir alerģiski izsitumi. Nāves gadījumi ir ārkārtīgi reti. Lai gan pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģija uz zālēm, reakcijas risks var pastiprināties, šis risks ir ļoti zems. Ādas skarifikācijas tests varētu palīdzēt noteikt alternatīvu *GdCA*. Var izmantot premedikāciju ar antihistamīniem un kortikosteroīdiem. Kopumā, jebkurā radioloģiskajā praksē būtu jābūt atbilstošām zālēm, iekārtām un darbiniekiem ar pieredzi paaugstinātas jutības reakciju novēršanā.

Ņemot vērā apgalvojum par atšķirīgajām paaugstinātas jutības reakcijām uz *Omniscan* un citām *GdCA*, kas balstītas uz pieejamo epidemioloģisko datu metaanalīzes, atzina *PRAC*, ka šīs atšķirības ir pārāk nelielas, lai ietekmētu ieguvumu un riska attiecību, un ka būtu nepieciešami ārkārtīgi plaši klīniskie pētījumi, lai apstiprinātu paaugstinātas jutības reakciju biežuma statistiskās atšķirības. Ekspertiem speciālās ekspertu grupas sanāksmē bija līdzīgs viedoklis.

## **NSF**

Lai gan attiecībā uz apsvērumiem par NSF risku *PRAC* balstījās uz iepriekšējo novērtējumu un *GdCA* preparātu NSF riska klasifikāciju, *PRAC* atzina, ka NSF risks dod ieguldījumu *GdCA* drošuma profilā un to ņem vērā, lai noteiktu šo preparātu visu drošuma profilu un izrietošo ietekmi, kā arī to ieguvumu un riska attiecību.

## **Novērtēšana valsts mērogā**

Ņemot vērā atsauci uz iepriekšējo novērtējumu, kas veikts valsts līmenī (II tipa variāciju *Multihance* indikāciju paplašināšanai, UK/H/0234/001-002/II/038), jānorāda, ka šā variācijas pieteikuma novērtējuma joma atšķirās no 31. pantā noteiktās pārskatīšanas procedūras un tāpēc šīs divas procedūras ir balstītas uz dažādām datu kopām, kas ļauj pamatot dažādus rezultātus. Bez tam, tā kā šī variācija tika pabeigta vienlaikus ar *PRAC* pārskatu, varēja saprast, ka notiekošās ES pārskatīšanas rezultāti nav ietekmējuši variācijas secinājumus.

## **Klīniskie pētījumi**

*PRAC* atkārtoti pauda uzskatu, ka klīnisko pētījumu veikšana, lai pilnībā novērstu potenciālos riskus, kas saistīti ar *Gd* uzkrāšanos smadzenēs, samērīgā laika posmā nav iespējama. Ja tomēr šādi pētījumi tiktu veikti, pacienti būtu pakļauti riskam līdz pat pētījuma beigām.

## **Riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza vairākus priekšlikumus par riska mazināšanas pasākumiem attiecībā ar *Gd* uzkrāšanos un saglabāšanos smadzenēs pacientiem, kam diagnostisku procedūru laikā tiek ievadītas šīs vielas:

- Atjaunināt zāļu aprakstu, lai ārsti zinātu par uzkrāšanos smadzenēs un samazinātu ietekmi, un sniegt informāciju par šādu atjauninājumu;
- Papildināt zāļu aprakstā esošo informāciju ar izglītojošām uz pierādījumiem balstītām programmām;
- Paplašināt devu nozīmēšanu ar mazākām devām īpašos gadījumos un klīniskos apstākļos, kad ir pieejamas modernu tehnoloģiju iespējas.

Pirmkārt, *PRAC* norādīja, ka uzkrāšanās smadzenēs ir intravenozi lietojamām lineārajām *GdCA* piemītoša īpašība un tāpēc informācija zāļu aprakstā par uzkrāšanos smadzenēs nesamazina potenciālos riskus saistībā ar šo uzkrāšanos. To nespētu arī šīs problēmas novēršanai paredzētu izglītojošu materiālu iekļaušana.

Bez tam, *PRAC* atzina, ka noteiktos gadījumos vai noteikto pacientu grupās nav iespējams ierobežot intravenozi lietojamās lineārās *GdCA*, jo:

- Šobrīd nav iespējams noteikt nevienu pacientu grupu, kam ir mazāks risks attiecībā uz uzkrāšanos smadzenēs. Tāpēc potenciālo risku, ko rada uzkrāšanās smadzenēs un saglabāšanās organisma audos, nevar samazināt ar ieteikumiem noteikt lietošanas kontraindikācijas noteiktās pacientu grupās (piemēram, bērniem, grūtniecēm, cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem, citām grupām)

vai izvairoties no noteikta veida skenēšanas veikšanas vai klīniskiem apstākļiem, ieskaitot noteiktu vielu vai preparātu grupu atkārtotu izmantošanu vai ievadīšanu. *PRAC* arī norādīja, ka savukārt ir bijis iespējams noteikt īpašu NSF pacientu grupu (ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem aknu transplantācijas operācijas periodā), un šo vielu neizmantošana šajās populācijās šķietami ir samazinājusi NSF rašanās risku.

- Šo pasākumu praktiskā ieviešana bez tam nešķiet iespējama klīniskās apstākļos. Klīniskās ikdienas dzīvē ir praktiski neiespējami ieviest efektīvus devu ievadīšanas skaita ierobežojumus pacienta mūža garumā. Devu skaita ierobežošana klīniskās praksē var nebūt iespējama, jo var nebūt pietiekami dokumentētas iepriekšējās *GdCA* ievadīšanas reizes attiecībā uz izmantotās *GdCA* veidu. Bez tam, ir iespējams, ka izmantošanas biežums un laiks radioloģijas pacienta kartītē nemaz nav pilnībā reģistrēts un/vai tas nav pieejams citam radioloģijas speciālistam vai ģimenes ārstam, jo pacients ir vairākas reizes nomainījis radioloģijas speciālistu/ģimenes ārstu dzīves vietas maiņas vai citu iemeslu dēļ.
- Lineāro *GdCA* izmantošanas ierobežošana aizvien atstātu pacientus atlikušajā populācijā, ko apdraud kaitējuma risks, nezinot, kāds ir uzkrāšanās smadzenēs un citos ķermeņa audos drošs robežvērtības līmenis attiecībā uz dehelatētu gadolīniju. Turklāt nav iespējams noteikt laika periodu, kurā nevarētu sākties jebkādas nelabvēlīgas blakusparādības.

Tāpēc, ņemot vērā pierādījumus attiecībā uz *Gd* uzkrāšanos smadzenēs un ticamām kaitīgām sekām, *Gd* uzkrāšanos audos un atklātajiem saistītajiem riskiem, kā arī atzīstot, ka mazāk ierobežojoši riska mazināšanas pasākumi nav iespējami vai arī nav pietiekami, lai līdz pieņemamam līmenim samazinātu risku, ko rada gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs un citos audos, *PRAC* atzina, ka intravenozi lietojamo lineāro *GdCA* reģistrācijas apliecības darbības apturēšana ir vispiemērotākais pasākums ar šiem preparātiem saistīto risku mazināšanai.

### ***Ekspertu konsultācijas***

*PRAC* atzina, ka otrajā *ad hoc* ekspertu sanāksmē bija jāizskata daži aspekti, kas veido daļu detalizētā pamatojuma, ko iesniedza *Bracco* un *GE Healthcare*.

Kopumā eksperti par riska mazināšanas pasākumiem pauda atšķirīgus viedokļus.

Viena ekspertu grupa (ieskaitot pacientu pārstāvi) atbalstīja *PRAC* ieteikumu (t. i., lineāro vielu, izņemot *Primovist* un intraartikulāri lietojamo *Magnevist*, izmantošanas apturēšanu) un tā loģisko pamatojumu, izņemot aknu attēlveidošanai bez makrociklisko aģentu izmantošanas šai indikācijai paredzētā *Multihance* izmantošanas apturēšanu, kā arī *Primovist*, kas nav pieejamas vienā dalībvalstī. Tika arī norādīts, ka šobrīd ekspertiem ir maz bažu, ja vispār tādas ir, tieši par makrociklisko vielu izmantošanu klīniskās praksē, un ka esošās bažas par drošību, kas skar visas *GdCA*, rodas no lineāro *GdCA* klīniskās izmantošanas.

Cita ekspertu grupa atbalstīja viedokli, ka makrocikliskās vielas ir stabilākas un to izmantošana par kontrastvielām ir ieteicama vispirms. Tomēr viņi neatbalstīja lineāro vielu izmantošanas apturēšanu, ko labprātāk izmanto daži radioloģijas speciālisti, ņemot vērā to tehniskās īpašības dažos apstākļos (piemēram, krūšu vai smadzeņu attēlveidošana), sevišķi apstākļos, kad nav nepieciešama bieža attēlveidošana, vai ko var izmantot kā "otrās kārtas" vielas. Bez tam, saskaņā ar šo uzskatu, var būt svarīgi papildināt šo stratēģiju ar centieniem labāk informēt veselības aprūpes speciālistus, sevišķi ārstus, kuri pieprasa attēlveidošanu, par kontrastvielu izvēli atkarībā no dažādiem apstākļiem un indikācijām, lai veicinātu vispārējās zināšanas par risku un ieguvumu analīzi.

Ekspertu grupā ir arī nogaidoša nostāja, kas pauž viedokli, ka lineāro vielu izmantošanu nevajadzētu apturēt, taču kā pirmā kontrastviela jāizmanto makrocikliskās vielas (izņemot aknām), ja vien

reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedz atbilstošus pētījumu datus, kuros skaidri norādīts uz teicamiem pacientu ārstēšanas rezultātiem, kas panākti, izmantojot lineārās kontrastvielas, salīdzinājumā ar makrocikliskajām vielām.

Attiecībā uz visām Gd kontrastvielām eksperti paziņoja, ka jāizmanto vispārējie "cik vien pamatoti iespējams mazas devas" (*ALARA*) principi, un visu *GdCA* izmantošana jāsamazina vai nu samazinot devu, vai izmantojot citas diagnostikas metodes, ja tas ir iespējams.

Detalizēti sanāksmes secinājumi ir pieejami *PRAC* novērtējuma ziņojuma 11. pielikumā.

## **Galīgā ieguvumu un riska attiecība**

### *Lineārie GdCA preparāti*

Ņemot vērā pierādījumus, ka *GdCA* uzkrājas smadzenēs, faktu, ka lineārie savienojumi ir atklāti smadzenēs daudz lielākā daudzumā nekā makrocikliskie savienojumi un ka tie saglabājas smadzenēs ilgāku laiku, ņemot vērā Gd toksicitāti, ko apliecina preklīniskie pētījumi, nopietnās bažas par potenciālu neiroloģisku kaitējumu, nogulsņēšanos citos audos un to potenciālos riskus, kā arī atklātos riskus, kas saistīti ar lineāro *GdCA* izmantošanu (ieskaitot NSF risku un gadolīnija izraisītus iekaisuma plankumus), kā arī ņemot vērā visu šo vielu drošuma profilu, *PRAC* atkārtoti pauda savus secinājumus, ka ieguvumi no MR attēlu uzlabošanas ar intravenozi lietojamām lineārām vielām nepārsniedz šo preparātu zināmos un potenciālos riskus.

*PRAC* arī izskatīja divas lineārās *GdCA*, gadoksetikskābi (*Primovist*) un gadobēnskābi (*Multihance*). Šie preparāti uzsūcas aknās un tāpēc tos klīnikās izmanto vāji apasiņotu aknu bojājumu gadījumā, sevišķi aizkavētās fāzes attēlveidošanā, ko nevar pienācīgi izpētīt ar vielām, kas neuzsūcas aknās, un tādējādi ļauj agrīni diagnosticēt potenciāli dzīvībai bīstamas slimības. Tāpēc *PRAC* atzina, ka ieguvumi no gadobēnskābes un gadoksetikskābes izmantošanas pārsniedz to radītos riskus aizkavētās fāzes aknu attēlveidošanas kontekstā. Tomēr *PRAC* atzina, ka klīniskā lietderība, kas pārsniedz riskus, kas saistīti ar gadolīnija uzkrāšanos, attiecas tikai uz aizkavētās fāzes aknu attēlveidošanu, un tādējādi *PRAC* ieteica gadobēnskābi indicēt tikai šim izmeklējumam. *PRAC* norādīja, ka gadoksetikskābe ir paredzēta tikai aknu attēlveidošanai.

### *Makrocikliskās GdCA*

Ņemot vērā ļoti nelielo iespēju, ka audos uzkrāsies gadolīnijs, to stabilitāti un zemo dehelatācijas risku, *PRAC* savā ieteikumā atkārtoti norādīja, ka makrociklisko vielu ieguvumi pārsniedz to riskus. *PRAC* ieteica izmantošanas ierobežošanu, vismazākajā iespējamajā devā, kas nodrošina pietiekamu uzlabojumu diagnostiskos nolūkos, un pienācīgi brīdinot zāļu aprakstā, lai samazinātu potenciālo gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs un citos orgānos un audos.

### *Intraartikulāri lietojamie GdCA preparāti*

*PRAC* arī atkārtoti norādīja uz saviem secinājumiem, ka lineārās *GdCA* *Magnevist* intraartikulāri izmantojamās formas ieguvumi pārsniedz tās riskus (pamatojoties uz izmaiņām zāļu aprakstā), jo to ievada ļoti mazā devā un tā rada zemu uzkrāšanās audos risku.

## PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- Dati par stabilitāti, kā arī *in vitro* un preklīniskie pētījumi liecina, ka lineārās gadolīniju saturošas kontrastvielas (*GdCA*) atbrīvo gadolīniju no liganda molekulām vairāk nekā makrocikliskās vielas.
- Gadolīnija daudzums smadzenēs ir noteikts gan netieši, pētījumos, kuros uzrāda signāla intensitātes palielināšanos, gan tieši, pētījumos, kuros gadolīnija koncentrāciju mēra ar masspektrometriju, ieskaitot metodes, kas ļauj smadzenēs (LA-ICP-MS) lokalizēt un nodalīt Gd veidus (GPC-MS).
- Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, gan lineārās, gan makrocikliskās vielas spēj izplatīties smadzenēs. Tomēr lineārās vielas uzkrājas un saglabājas līdz pat vienam gadam vai ilgāk. Makrocikliskās vielas uzrāda tikai pārejošu Gd uzkrāšanos smadzenēs, un tas ātri izskalojas.
- Lai gan nav pierādītas nekādas nevēlamas neiroloģiskas blakusparādības, piemēram, kognitīvie vai kustību traucējumi, ko izraisa gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs, ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti. Ņemot vērā datus, kas pamato lineāro vielu dehelatāciju *in vivo* un zināmo nehelatēta gadolīnija toksicitāti, ir ticama kaitīga iedarbība un potenciāla mijiedarbība ar slimības procesiem. Toksicitāte ir novērota citos audos, kur tas uzkrājas (ieskaitot NSF, ādas iekaisuma plankumus), kā arī preklīniskajos datos.
- Par gadolīnija uzkrāšanos arī citos audos, ieskaitot aknas, nieres, muskuļus, ādu un kaulus, ir ziņots gan preklīniskajos, gan klīniskajos pētījumos. Pierādījumi nopietni liek domāt par saistību starp potenciālu gadolīnija atbrīvošanos no liganda un to, kādā daudzumā tas saglabājas audos un orgānos.
- Lineārās *GdCA* ir saistītas ar būtisku NSF risku, lai gan pamatojoties uz tūlītēju ziņošanu par nevēlamām zāļu blakusparādībām, pastāvošie riska mazināšanas pasākumi šķiet efektīvi.
- Papildus NSF, pastāv pierādījumi, ka lineārajām *GdCA* ir arī cita kaitīga ietekme, jo īpaši gadolīnija izraisīti ādas iekaisuma plankumi.
- Ne klīniskie novērojumpētījumi, ne intervences pētījumi, kas paredzēti, lai pilnībā kļiedētu nopietnās bažas par potenciālām neiroloģiskām blakusparādībām, samērīgā laika posmā nav iespējami. Iemesls ir vairāki potenciāli interesējošie rezultāti, nepieciešamība veikt ilgtermiņa novērošanu un pacientu, kam tiek veikta MRI, neviendabīgums.=
- *PRAC* izskatīja riska mazināšanas pasākumu iespējas. Tomēr, ievērojot to, ka nav izdevies noteikt nevienu konkrētu pacientu grupu, kam ir mazāks uzkrāšanās smadzenēs risks vai drošs robežvērtības līmenis attiecībā uz saglabāšanos smadzenēs, ierobežojums izmantot lineāros *GdCA* tikai noteiktām indikācijām vai noteiktām pacientu grupām tika atzīts par neatbilstošu. *PRAC* arī secināja, ka ir praktiski neiespējami ieviest efektīvus devu ievadīšanas skaita ierobežojumus pacienta mūža garumā.
- *PRAC* atzina, ka risks, kas saistīts ar lineārajām intravenozi lietojamajām *GdCA* — gadobēnskābi (visās indikācijās, izņemot aknu attēlveidošanu), gadodiamīdu, gadopentētiskābi un gadoversetamīdu, ņemot vērā visu drošuma profilu, ieskaitot papildus potenciāla kaitējuma risku no uzkrāšanās smadzenēs un citos audos, pārspēj ieguvumus.
- *PRAC* ņēma vērā, ka lineārās intravenozi lietojamās vielas, *Multihance* (gadobēnskābe) un *Primovist* (gadoksetiskābe), uzsūcas aknās un tādēļ klīnikās tās tiek izmantotas vāji apasiņotu aknu bojājumu gadījumā, sevišķi aizkavētās fāzes attēlveidošanā, ko nevar pienācīgi izpētīt ar vielām, kas neuzsūcas aknās, un tādējādi ļauj agrīni diagnosticēt potenciāli dzīvībai bīstamas slimības.



Tāpēc PRAC atzīst, ka gadobēnskābes un gadoksetikskābes ieguvumi pārspēj riskus, kas saistīti ar šiem preparātiem aknu attēlveidošanas kontekstā.

- Attiecībā uz *Magnevist* (gadopentētiskābe), kas paredzēts intraartikulārai injicēšanai, ņemot vērā mazo devu, ierobežoto iespēju pacientiem izmantot atkārtoti un neesošos pierādījumus par uzkrāšanos smadzenēs, PRAC uzskatīja, ka šā preparāta ieguvumi atsver riskus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC secināja:

Zāļu, kas satur intravenozi lietojamu gadobutrolu, gadoterikskābi, gadoteridolu, gadoksetikskābi, intravenozi lietojamu gadobēnskābi, kas paredzēta aknu attēlveidošanai, intraartikulāri lietojamu gadoterikskābi un intraartikulāri lietojamu gadopentētiskābi, ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva, ņemot vērā saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā:

- intraartikulāri lietojamās lineārās vielas gadopentētiskābes (*Magnevist*), intravenozi lietojamās lineārās vielas gadoksetikskābes (*Primovist*) un gadobēnskābes (*Multihance*) reģistrācijas atļaujas nosacījumu variācija ar izmaiņām zāļu apraksta 4.1., 4.2., 4.4. un 5.2. punktā, ieskaitot indikāciju dzēšanu,
- makrociklisko vielu (gadoteridola (*Prohance*), gadobutrola (*Gadovist*), gadoterikskābes (*Dotarem* un *Artirem*)) reģistrācijas atļaujas nosacījumu variācija ar izmaiņām zāļu apraksta 4.1. un 4.2. punktā.

Zāļu, kas satur intravenozi lietojamu gadobēnskābi (visām citām indikācijām, izņemot aknu attēlveidošanu), gadodiamīdu, gadopentētiskābi (IV iesniegums) un gadoversetamīdu, ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva un šo reģistrācijas apliecību darbība ir jāaptur.

Lai atceltu apturēšanu, PRAC ieteica reģistrācijas apliecības īpašniekiem iesniegt pierādījumus:

- par klīniski svarīgiem ieguvumiem, kas šobrīd nav konstatēti identificētajā populācijā vai indikācijā un kas pārspēj ar preparātu saistītos riskus.
- vai par to, ka preparātam (potenciāli modificētam, vai nemodificētam) nenotiek būtiska dehelatācija un neizraisa gadolīnija uzkrāšanos audos, ieskaitot cilvēka smadzenēs.

## Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums

Izskatot PRAC ieteikumu, CHMP piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### **Detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC ieteikuma**

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja, izskatījusi PRAC ieteikumu, uzskata, ka ir nepieciešami šādi PRAC pamatojuma un ieteikuma skaidrojumi:

Saistībā ar apgalvojumu par makrociklisku ātru izskalošanos "makrocikliskās vielas uzrāda tikai pārejošu Gd uzkrāšanos smadzenēs un tas ātri izskalojas", Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja atzina, ka ir pietiekami, ja atspoguļo novērojumu, ka gadolīnija mērījumi smadzenēs ilgā laika posmā uzrādīja atšķirības starp lineārām un makrocikliskām vielām, ņemot vērā laika gaitā notiekošu uzkrāšanos. Tādēļ šis apgalvojums netiek atbalstīts.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja arī izskatīja apgalvojumu, kas attiecas uz potenciālo kaitējumu, kas saistīts ar gadolīnija uzkrāšanos smadzenēs: "*lai gan nav pierādītas nekādas nevēlamas neiroloģiskas blakusparādības, piemēram, kognitīvie vai kustību traucējumi, ko izraisa gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs, ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti. Ņemot vērā datus, kas pamato lineāro vielu dehelatāciju in vivo un zināmo nehelatēta gadolīnija toksicitāti, pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, ir iespējama kaitīga iedarbība un potenciāla mijiedarbība ar slimības procesiem*". Ņemot vērā plašo iedarbību un gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs klīnisko vai preklīnisko nevēlamo blakusparādību neesamību, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja atzina, ka šādas kaitīgas sekas un potenciāla mijiedarbība ar slimības procesiem ir "iespējama", nevis "ticama", jo pēdējais liecinātu par spēcīgāku potenciālu kaitējumu; šajā sakarā tika dzēst arī "vēl".

Pamatojums attiecībā uz ādas iekaisuma laukumiem "*papildus NSF, pastāv pierādījumi, ka lineārajām GdCA ir arī cita kaitīga ietekme, jo īpaši gadolīnija izraisīti ādas iekaisuma laukumi*" ir balstīts uz ierobežotu gadījumu skaitu, un tādēļ Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja neuzskatīja to par piemērotu pamatojumam apturēt dažu IV lineāro GdCA lietošanu

Ņemot vērā nosacījumu apturēšanas atcelšanai, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz pierādījumus, "*preparātam (potenciāli modificētam, vai nemodificētam) nenotiek būtiska dehelatācija un neizraisa gadolīnija uzkrāšanos audos, ieskaitot cilvēka smadzenēs*", Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja kopumā piekrita priekšlikumam, tomēr uzskatīja, ka ir nepieciešams izskaidrot šā nosacījuma nozīmi, lai izvairītos no pārpratumiem. Tāpēc nosacījumā nedrīkst minēt "ieskaitot cilvēka smadzenēs".

Bez tam, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja izmantoja iespēju, lai izskaidrotu, ka nehelatēta gadolīnija toksicitāte, kas apspriesta zinātniskā pamatojuma zinātniskā pamatojuma preklīniskajā sadaļā iepriekš, ir novērotas ar GdCA ādas un citos audos (izraisot NSF un ādas iekaisuma plankumus), uzskatot, ka tas ir saistīts ar gadolīnija atbrīvošanos no helāta. Bez tam, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja norādīja, ka izmaiņas *Multihance* (gadobēnskābes) lietošanas pamācībā nav pilnībā ieviestas PRAC novērtējuma ziņojumā; pareizais formulējums ir sniegts šā atzinuma pielikumā

# Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Dati par stabilitāti, kā arī *in vitro* un preklīniskie pētījumi liecina, ka lineārās gadolīniju saturošas kontrastvielas (*GdCA*) atbrīvo gadolīniju no liganda molekulām vairāk nekā makrocikliskās vielas.
- Gadolīnija daudzums smadzenēs ir noteikts gan netieši, pētījumos, kas uzrāda signāla intensitātes palielināšanos, gan tieši, pētījumos, kuros gadolīnija koncentrācija tiek mērīta ar masspektrometriju, ieskaitot metodes, kas ļauj smadzenēs (LA-ICP-MS) lokalizēt un nodalīt Gd veidus (GPC-MS).
- Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, gan lineārās, gan makrocikliskās vielas spēj izplatīties smadzenēs. Tomēr pēc lineāro vielu lietošanas gadolīnijs uzkrājas ilgāk izmērāmos daudzumos un saglabājas līdz pat vienam gadam.
- Lai gan nav pierādītas nekādas nevēlamas neiroloģiskas blakusparādības, piemēram, kognitīvie vai kustību traucējumi, ko izraisa gadolīnija uzkrāšanās smadzenēs, ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti. Ņemot vērā datus, kas pamato lineāro vielu dehelatāciju *in vivo* un zināmo nehelatēta gadolīnija toksicitāti, pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, ir iespējama kaitīga iedarbība un potenciāla mijiedarbība ar slimības procesiem.
- Par gadolīnija uzkrāšanos arī citos audos, ieskaitot aknas, nieres, muskuļus, ādu un kaulus, ir ziņots gan preklīniskajos, gan klīniskajos pētījumos. Pierādījumi nopietni liek domāt par saistību starp potenciālu gadolīnija atbrīvošanos no liganda un to, kādā daudzumā tas saglabājas audos un orgānos.
- Lineārās *GdCA* ir saistītas ar būtisku NSF risku, lai gan pamatojoties uz tūlītēju ziņošanu par nevēlamām zāļu blakusparādībām, pastāvošie riska mazināšanas pasākumi šķiet efektīvi.
- Ne klīniskie novērojumpētījumi, ne intervences pētījumi, kas paredzēti, lai pilnībā kļiedētu nopietnās bažas par potenciālām neiroloģiskām blakusparādībām, samērīgā laikā nav iespējami. Īemesls ir vairāki potenciāli interesējošie rezultāti, nepieciešamība veikt ilgtermiņa novērošanu un pacientu, kam tiek veikta MRI, neviendabīgums.
- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja izskatīja riska mazināšanas pasākumu iespējas. Tomēr, ievērojot to, ka nav izdevies noteikt nevienu konkrētu pacientu grupu, kam ir mazāks uzkrāšanās smadzenēs risks vai drošs robežvērtības līmenis attiecībā uz saglabāšanos smadzenēs, ierobežojums izmantot lineāros *GdCA* tikai noteiktām indikācijām vai noteiktām pacientu grupām tika atzīts par neatbilstošu. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja arī atzina, ka ir praktiski neiespējami ieviest efektīvus devu ievadīšanas skaita ierobežojumus pacienta mūža garumā.
- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja atzina, ka risks, kas saistīts ar lineārajām intravenozi lietojamajām *GdCA* — gadobēnskābi (visās indikācijās, izņemot aknu attīrveidošanu), gadodiamīdu, gadopentētikskābi un gadoversetamīdu, ņemot vērā visu drošuma profilu, ieskaitot papildus potenciāla kaitējuma risku no uzkrāšanās smadzenēs un citos audos, pārspēj ieguvumus.
- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja ņēma vērā to, ka lineārās intravenozi lietojamās vielas, *Multihance* (gadobēnskābe) un *Primovist* (gadoksetikskābe), uzsūcas aknās un tādēļ tās klīnikās tiek izmantotas vāji apasiņotu aknu bojājumu gadījumā, sevišķi aizkavētās fāzes attīrveidošanā, ko nevar pienācīgi izpētīt ar vielām, kas neuzsūcas aknās, un tādējādi ļauj agrīni diagnosticēt potenciāli dzīvībai bīstamas slimības. Tāpēc Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja atzīst, ka gadobēnskābes un gadoksetikskābes ieguvumi atsver riskus, kas saistīti ar šiem preparātiem aknu attīrveidošanas kontekstā.

- Attiecībā uz *Magnevist* (gadopentētiskābi), kas paredzētas intraartikulārai injicēšanai, ņemot vērā mazo devu, ierobežoto iespēju pacientiem izmantot atkārtoti un neesošos pierādījumus par uzkrāšanos smadzenēs, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja atzina, ka šā preparāta ieguvumi atsver riskus.

## Vispārējais secinājums

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja attiecīgi atzīst, ka zāļu, kas satur intravenozi lietojamu gadobutrolu, gadoterikskābi, gadoteridolu, gadoksetikskābi, intravenozi lietojamu gadobēnskābi, kas paredzēta aknu attēlveidošanai, intraartikulāri lietojamu gadoterikskābi un intraartikulāri lietojamu gadopentētiskābi, ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, ņemot vērā grozījumus zāļu aprakstā.

Tāpēc Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja iesaka zāļu, kas satur intravenozi lietojamu gadobutrolu, gadoterikskābi, gadoteridolu, gadoksetikskābi, intravenozi lietojamu gadobēnskābi, kas paredzēta aknu attēlveidošanai, intraartikulāri lietojamu gadoterikskābi un intraartikulāri lietojamu gadopentētiskābi, reģistrācijas apliecības nosacījumu variāciju.

Bez tam, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja atzīst, ka intravenozi lietojamu zāļu, kas satur gadodiamīdu, gadopentētiskābi un gadoversetamīdu, ieguvumu un risku attiecība vairs nav pozitīva.

Tādēļ, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja iesaka apturēt intravenozi lietojamu zāļu, kas satur gadodiamīdu, gadopentētiskābi un gadoversetamīdu, reģistrācijas apliecības.

Lai atceltu intravenozi lietojamu zāļu, kas satur gadodiamīdu, gadopentētiskābi un gadoversetamīdu, reģistrācijas apliecības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāiesniedz pierādījumi:

- par klīniski svarīgiem ieguvumiem, kas šobrīd nav konstatēti identificētajā populācijā vai indikācijā un kas pārspēj ar preparātu saistītos riskus.
- vai par to, ka preparātam (potenciāli modificētam, vai nemodificētam) nenotiek būtiska dehelatācija un neizraisa gadolīnija uzkrāšanos audos.

Bez tam, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja piekrita, ka reģistrācijas apliecības īpašniekiem, izmantojot kopīgo Veselības aprūpes speciālistu tiešo informēšanu, ir jānosūta paziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kam reģistrācijas apliecības īpašnieki piekrita.