

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES proučil priporočilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), sprejeto 6. julija 2017.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Ozadje

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij (GdCA), so kompleksi paramagnetnega gadolinija (III) z različnimi vrstami organskih kelatorjev. Uporabljajo se za izboljšanje kontrasta pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) in magnetnoresonančni angiografiji (MRA). Sredstva GdCA je mogoče razlikovati po njihovi strukturi: linearna (gadodiamid, gadopentetska kislina, gadobenska kislina, gadoksetna kislina, gadoversetamid) ali makrociklična (gadoteridol, gadobutrol, gadoterska kislina) in po skupnem naboju tvorjenega kompleksa (ionski ali neionski).

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je v predhodni predložitvi v skladu s členom 31 Direktive 2010/83/ES zaključil, da je uporaba sredstev GdCA povezana s tveganjem nefrogene sistemske fibroze (NSF), resnega in življenjsko nevarnega sindroma, ki pri bolnikih z ledvično okvaro vključuje fibrozo kože, sklepov in notranjih organov. Zaključil je, da različna kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, pomenijo različno tveganje NSF, zato so bila sredstva GdCA razvrščena v tri skupine tveganj NSF (veliko tveganje, srednje tveganje in majhno tveganje).

Po zaključku napotitve je bilo objavljenih več študij na živalih in ljudeh, ki so po uporabi sredstev GdCA pokazale kopičenje gadolinija v tkivih, npr. v jetrih, ledvicah, mišicah, koži in kosteh. Poleg tega so nedavne publikacije dokazale, da se gadolinij kopiči tudi v možganih.

Odbor PRAC je januarja 2016 v okviru postopka za redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila (PSUSA) pregledal vso razpoložljivo literaturo in podatke v zvezi s kopičenjem gadolinija v možganih ter priporočil, da se za vsa sredstva GdCA iz informacij o izdelku odstranijo navedbe, da izdelki ne prehajajo skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado. Tudi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so bili pozvani, naj v načrtih za obvladovanje tveganja za te izdelke posodobijo varnostne specifikacije za upoštevanje teh ugotovitev. Odbor PRAC je menil, da je treba podatke o kopičenju v možganih in njegovih kliničnih posledicah dodatno proučiti v ustreznem okviru, za kar bo potreben pregled na ravni EU.

Evropska komisija je 9. marca 2016 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji, ki vsebujejo gadolinij, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Odbor PRAC je v okviru postopka v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES proučil vse razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo gadodiamid, gadopentetsko kislino, gadobensko kislino, gadoksetno kislino, gadoteridol, gadobutrol, gadotersko kislino in gadoversetamid.

Koristi

Koristnost sredstev GdCA je bila dokazana na podlagi njihove zmožnosti za izboljšanje kakovosti slik pri magnetnoresonančnem slikanju v primerjavi s slikami MRI, pri katerih kontrast ni bil izboljššan, saj povečajo diagnostično zmogljivost takih slik pri ugotavljanju bolezni, napovedi in obravnavanju bolnika za dosego določenega kliničnega izida. Izkazalo se je, da je to izboljšanje kontrasta pomembno za

vizualizacijo anatomije, fiziologije in funkcionalnosti številnih različnih predelov telesa in notranjih organov v okviru diagnostičnih preiskav pri ugotavljanju najrazličnejših bolezni, vključno z rakom ter vnetnimi in degenerativnimi boleznimi.

Odobrene indikacije za sredstva GdCA so splošne in se nanašajo na slikanje telesa, ki vključuje vse organe, razen pri sredstvih GdCA s ciljnim indikacijami, ki se nanašajo na posebne fizikalno-kemijske lastnosti, ki omogočajo izboljššan prikaz posebnih značilnosti.

Nekatera sredstva GdCA omogočajo slikanje jeter v zapozneli fazi. Magnetnoresonančno slikanje jeter, pri katerem se kontrast izboljša s sredstvi GdCA, je dejansko sestavljeno iz dveh faz:

- dinamične faze, v kateri lahko vsa odobrena sredstva GdCA izboljšajo kontrast pri slikanju jeter;
- zapoznele faze, ki je odvisna od selektivne absorpcije sredstva GdCA s strani funkcionalnih hepatocitov, s čimer se izboljšata kontrast in vizualizacija normalnega jetrnega parenhima, hkrati pa tudi prikaz in odkrivanje lezij, kot so ciste in hepatocelularni karcinomi.

Za dve linearni sredstvi GdCA, in sicer za gadoksetno kislino in gadobensko kislino, se je izkazalo, da jih hepatociti absorbirajo in da sta edini sredstvi za jetra, ki omogočata slikanje v dinamični in zapozneli fazi. To je klinično pomembna korist, saj omogočata izboljšanje kontrasta v dinamični fazi slikanja jeter pri zelo vaskulariziranih jetrnih lezijah in tudi za odkrivanje lezij, ki jih je mogoče videti samo v zapozneli fazi.

Gadoksetna kislina, ki jo jetra večinoma absorbirajo, se uporablja v majhnem odmerku (0,025 mmol/kg telesne mase), čas do zapoznele faze slikanja pa je kratek (20 minut). Izkazala se je za klinično koristno pri slikanju jeter. Zato se meni, da gadoksetna kislina zagotavlja dodatno korist pri obravnavanju bolnika, pri čemer je izpostavljenost gadoliniju zaradi uporabljenega majhnega odmerka zmanjšana, prehod v hepatocite zelo velik in čas do zapoznele faze slikanja kratek.

Tudi za gadobensko kislino se je izkazalo, da je klinično koristna v jetrih in prav tako prehaja v hepatocite, vendar v manjši meri, pri njej se zahteva večji odmerek (0,05 mmol/kg telesne mase), čas do začetka zapoznele faze slikanja pa je dolg (40 minut).

Poleg tega sta dva izdelka GdCA, in sicer gadopentetska kislina in gadoterska kislina, odobrena kot pripravka za intraartikularno uporabo pri magnetnoresonančni artrografiji; z njima je mogoče povečati določene lezije. Uporabljata se v nizkih koncentracijah, približno 200-krat nižjih kot pri intravenski uporabi izdelkov GdCA, možnost, da bi bolniki prejeli veliko ponovljenih izpostavljenosti, pa je pri indikaciji magnetnoresonančne artrografije manjša kot pri indikacijah izdelka za intravensko uporabo.

Tveganja

Neklinični podatki

Toksičnost nekelatiranega gadolinija

V nekliničnih študijah se je dokazalo, da je nekelatiran gadolinij toksičen ter med drugim povzroča celično nekrozo, fibrozo in lezije, povezane z odlaganjem mineralov. Študija in vitro na nevronih podgane je pokazala citotoksičnost, ki jo je povzročil gadolinij prek oksidativne poškodbe. Poleg tega so bili pri sredstvih GdCA ugotovljeni toksični učinki tudi v drugih organih, npr. v ledvicah (kjer povzročijo NSF) in na koži (kjer povzročijo kožni plak), za katere se domneva, da so povezani z gadolinijem, ki se sprošča iz kelata.

Odlaganje gadolinija v možganih

V literaturi se je do zdaj nabralo kar nekaj dokazov o odlaganju gadolinija v možganih. Na podlagi modelov s podgano je bilo objavljenih več primerov, ki so dokazali, da se po uporabi linearnih sredstev poveča T1-obtežen signal v globokih možganskih jedrih (DCN) – ki ustrezajo dentatnemu jedru (Nucleus dentatus – DN) pri ljudeh. Pokazalo se je, da je povečanje po gadobenat dimegluminu (Multihance) ali gadopentetat dimegluminu (Magnevist) v primerjavi z gadodiamidom progresivnejše. Pri gadoterat megluminu (Dotarem) tako povečanje ni bilo ugotovljeno.

Z nadaljnjimi študijami se je skušalo opredeliti in izmeriti količino odloženega gadolinija v možganih. V študijah na podganah je bilo ugotovljeno, da je bil gadolinij, ki je ostal v možganih podgan po večkratni uporabi linearnih sredstev GdCA, prisoten v vsaj treh različnih oblikah – topne majhne molekule, domnevno nespremenjeno sredstvo GdCA v obliki topnih makromolekul, v največjem obsegu pa v netopni obliki. Topni deli možganov živali, ki so prejele linearna sredstva, so vsebovali delež makromolekul; v možganih živali, ki so prejele makrociklična sredstva, makromolekule, vezane na gadolinij, niso bile ugotovljene. Ugotovljeno je bilo, da je bilo največ gadolinija pridobljenega iz možganskega tkiva podgan, ki so prejele gadodiamid, sledita mu gadobenat in gadopentetat.

Študija na podganah je tudi potrdila ugotovitev, da je pri linearnih sredstvih raven gadolinija v možganih, ki je odvisna od odmerka, verjetno povezana s skupnim odmerkom in ne z režimoma enega velikega odmerka ali več majhnih odmerkov.

Podatki iz nekliničnih študij možganskega tkiva, pridobljeni z elektronsko mikroskopijo, so zagotovili tudi dokaze o filamentoznih depozitih gadolinija s povečano gostoto elektronov v predelih, kjer je bila po uporabi odmerkov gadodiamida ugotovljena hiperintenzivnost T1.

Neklinični dokazi tudi kažejo možnost sproščanja gadolinija iz kelatnega liganda v možganih pri linearnih sredstvih GdCA; pri makrocikličnih sredstvih GdCA možnost sproščanja iz kelatnega liganda ni bila ugotovljena. Gadolinij, vezan na makromolekule, naj bi imel višjo relaksivnost in naj bi bil pri nizki koncentraciji zmožen ustvariti T1-obtežen signal.

Natančna molekulska oblika gadolinija, vezanega na topne makromolekule, ni znana, verjetno pa so makromolekule vezane na dekelatiran ion Gd^{3+} .

Večja možnost sproščanja gadolinija v možgane bi se pričakovala pri linearnih sredstvih, ki imajo manjšo kinetično in termodinamično stabilnost ter so zato bolj nagnjena k sproščanju gadolinija v okolje tkiv. Upravičena je domneva, da gadolinij lahko dekelatira iz linearnih sredstev GdCA in se veže na makromolekule v človeških možganih podobno, kot je bilo ugotovljeno pri možganih glodavcev.

Kako dolgo gadolinij ostane v možganih

Za linearna sredstva, ovrednotena v nekliničnih študijah, se je dokazalo, da se je v globokih možganskih jedrih intenzivnost signala T1 ohranila vsaj eno leto, brez zmanjšanja njegove intenzivnosti. Ponovljene študije toksičnosti gadodiamida so dokazale, da so bile en teden po uporabi odmerkov v možganih ugotovljene absolutno nizke ravni gadolinija. Ravni so 20 tednov ostale nizke, do 50. tedna pa ni bilo ugotovljeno dodatno znižanje, kar kaže, da se gadolinij v možganih morda zadrži dolgoročno, pri čemer ni dokazov, da bi v enem letu izginil. Prisotnost gadolinija v možganih po prejemu zadnjega odmerka drugih linearnih sredstev, gadopentetske kisline in gadobenske kisline, je prav tako po enakem obdobju ostala na isti ravni.

Pri makrocikličnih sredstvih je bilo ugotovljeno samo začasno povečanje intenzivnosti signala T1 in koncentracije gadolinija (merjeno z ICP-MS¹, zato se molekularna oblika gadolinija ni zaznala). Druga

¹ ICP-MS: masna spektrometrija z induktivno sklopljeno plazmo.

študija je dokazala, da so po enem letu ravni gadolinija v možganih po uporabi gadoterske kisline, ki je makrociklično sredstvo, več kot 30-krat nižje kot pri gadodiamidu (linearno sredstvo).

Druga študija je dokazala, da so imele podgane, ki so prejele linearni sredstvi GdCA, in sicer gadodiamid in gadobensko kislino neposredno v cerebrospinalno tekočino, do pet tednov po uporabi povečano intenzivnost signala v globokih možganskih jedrih. Pri gadobutrolu, ki je makrociklično sredstvo, se po enakem času hiperintenzivnost ni pokazala.

Podatki torej kažejo, da se linearna sredstva odlagajo v možganih in tam ohranijo do enega leta ali dlje. Podatki kažejo, da naj bi se tudi makrociklična sredstva odlagala v možganih, vendar pa se gadolinij poveča samo začasno in se kmalu izperejo.

Klinični podatki

Kopičenje v možganih

V več študijah na ljudeh se je po predhodni uporabi linearnih sredstev GdCA na slikah z izboljšanim kontrastom opazilo povečanje dentatnega jedra (DN) in globusa pallidusa (GP). Več študij je dokazalo povezavo med številom izpostavljenosti linearnim sredstvom GdCA in spremembami intenzivnosti signala. Ta povezava še dodatno podpira razlago iz študij MRI v dokaz, da je kopičenje gadolinija v možganih vzročno povezano z izpostavljenostjo sredstvom GdCA.

Povečanje signala T1 je bilo dokumentirano v več nekliničnih in kliničnih študijah, kar dokazuje skladnost podatkov pri miših, podganah in ljudeh, kar potrjuje trdnost ugotovitev glede povečanja intenzivnosti signala.

Na voljo so novejši MRI študije, s katerimi je bilo dokumentirano povečanje intenzivnosti signala v možganih v povezavi z makrocikličnimi sredstvi GdCA, kar kaže, da morda tudi ta sredstva odlagajo gadolinij v možganih. Vendar pa so te študije precej omejene (študije na primer niso mogle izključiti izpostavljenosti linearnemu sredstvu GdCA pred obdobjem študije), zato ne ugotavljajo vzročne povezanosti z makrocikličnimi sredstvi.

Podatki o vzorcih tkiv, vzeti po smrti, so pokazali, da je bila najvišja koncentracija gadolinija v možganih ugotovljena pri bolnikih, ki so bili večkrat izpostavljeni gadoliniju, kar kaže, da je število prejetih odmerkov vplivalo na odlaganje gadolinija. V študiji je bilo tudi ugotovljeno, da so bile spremembe intenzivnosti signala močno povezane s količino gadolinija, ugotovljenega z ICP-MS.

Dolgoročne klinične posledice takega zadrževanja gadolinija trenutno niso znane. Čeprav še niso bili dokazani neželeni nevrološki učinki, ki naj bi jih povzročilo kopičenje gadolinija v možganih, so podatki o dolgoročni varnosti omejeni. Škodljivi učinki in morebitna interakcija z bolezenskimi procesi so verjetni, glede na to da podatki o stabilnosti kažejo dekelacijo linearnih sredstev in vivo in ugotovljeno toksičnost nekelatiranega gadolinija. Na podlagi poznavanja delovanja poškodovanih predelov možganov (vključno z DN in GP) bi ti učinki vključevali učinke na finomotorične sposobnosti ali kognitivno poslabšanje, zlasti pri bolnikih z nevrološko boleznijo, ki lahko te dogodke prikrije. Ti učinki so lahko zapoznani in komaj zaznavni.

Poleg tega obstaja pomislek, da bi odlaganje gadolinija lahko poslabšalo obstoječe vnetne bolezni, saj je bilo kopičenje ugotovljeno v vnetnih lezijah. O tem se je razpravljalo s kliničnimi strokovnjaki na ad hoc sestanku strokovne skupine, na katerem je bila mogoča povezava potrjena, vendar še ni bila dokazana. Strokovnjaki so tudi povedali, da je verjetno, da so neželene klinične posledice povezane z zadrževanjem gadolinija v možganih.

Obstaja tudi pomislek, da bi se lahko depoziti gadolinija v nekaterih tkivih, zlasti kostnih, sprostili pozneje, npr. med izgubo kostne gostote zaradi staranja ali med nosečnostjo/dojenjem, zaradi česar bi bili bolniki izpostavljeni nadaljnjemu sistemskemu razdeljevanju gadolinija.

Učinek ledvične okvare

Sredstva GdCA se v glavnem izločijo prek ledvic, zaradi podaljšane časa izločanja pri hudih motnjah v delovanju ledvic pa bi se teoretično lahko povečala možnost kopičenja v možganskem tkivu.

Razpoložljivi podatki o ljudeh podpirajo zaključek, da motnje v delovanju ledvic niso nujno predpogoj za povečanje hiperintenzivnosti signala v možganih, vendar pa povečajo kopičenje v možganih in hiperintenzivnost signala.

Znano je tudi, da se pri podganah zaradi ledvične okvare poveča dolgoročno zadrževanje gadolinija v skladu z nagnjenostjo sredstev GdCA k sproščanju gadolinija in vivo. Pri podganah z ledvično okvaro je bila večkratna uporaba gadodiamida povezana s povečanjem hipersignala T1 v globokih možganskih jedrih glede na preverjanja pri normalnem delovanju ledvic.

Zato je mogoče zaključiti, da ledvična okvara ni zahteva za odlaganje gadolinija, vendar lahko ljub temu poveča količino odloženega gadolinija v možganih.

Drugi varnostni vidiki

Nefrogena sistemska fibroza (NSF)

Sproščanje gadolinija pri bolnikih s hudo ledvično okvaro lahko povzroči nefrogeno sistemska fibrozo (NSF), resen in življenjsko nevaren sindrom, ki vključuje fibrozo kože, sklepov in notranjih organov. Vsa sredstva GdCA se v določeni meri izločajo skozi ledvice, gadoksetna kislina v 50 %, večina drugih članov tega razreda pa v 100 %. Izločanje sredstev GdCA je zato pri bolnikih s slabim delovanjem ledvic zmanjšano. Podaljšani čas izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro in sproščanje gadolinija iz sredstev GdCA sta glavna dejavnika, ki prispevata k razvoju NSF.

Izdelki, ki vsebujejo gadolinij, so bili razvrščeni po kategoriji tveganja NSF, opozorila in omejitve uporabe izdelkov z večjim tveganjem NSF pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic pa so vključena v informacije o izdelku, vključno s kontraindikacijo izdelkov z velikim tveganjem NSF pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali akutno odpovedjo ledvic (AKI) in preusmeritvijo na uporabo izdelkov z majhnim tveganjem.

Linearna sredstva GdCA so povezana z znatnim tveganjem NSF. Na podlagi letnih pregledov spontanih poročil o primerih se zdi, da so bili izvedeni ukrepi za zmanjšanje tveganja učinkoviti.

Preobčutljivost

Preobčutljivost ali anafilaktoidna reakcija na sredstva GdCA se lahko manifestira kot različni klinični znaki ali simptomi. Mnogi med njimi so pogosti, vendar pa navadno to niso hude reakcije, npr. izpuščaj, koprivnica in rdečica. Absolutna stopnja preobčutljivostnih reakcij na sredstva GdCA je nizka. V študijah, ki proučujejo stopnje preobčutljivostnih reakcij, je navedeno, da znaša približno 0,01 % do 0,001 %. Velika večina teh reakcij ni huda, zelo majhen odstotek bolnikov pa ima hude preobčutljivostne reakcije. Trdni dokazi, da se sredstva GdCA iz tega razreda med seboj dejansko razlikujejo glede na stopnjo z njimi povezanih preobčutljivostnih reakcij ali drugih akutnih reakcij ter glede na stopnjo neželenih učinkov zdravila s smrtnim izidom, niso na voljo.

Plaki, povezani z gadolinijem

Poročalo se je, da so bili pri bolnikih brez simptomov ali znakov nefrogene sistemske fibroze na podlagi histologije pri nekaterih kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, ugotovljeni plaki s sklerotičnimi spremembami, povezani z gadolinijem.

Izvedljivost kliničnih študij

Odbor PRAC je proučil morebitne klinične študije, ki bi se lahko izvedle za celovito obravnavanje resnih pomislekov glede verjetnih nevroloških učinkov. Take študije zaradi heterogenosti populacije bolnikov, ki opravijo MRI, verjetno ne bi bile izvedljive.

Opazovalne klinične študije bi imele omejitve, ker metode merjenja neželenih učinkov na kognitivne ali motorično nevrološke sposobnosti morda v standardnih metodah niso zajete ali se ne merijo redno, zato morda ne bi bile zanesljive in veljavne.

Intervencijske klinične študije za primerjavo različnih izdelkov pa bi se lahko štete za neetične.

Vsaka prihodnja klinična študija za proučitev dolgoročne varnosti sredstev GdCA pri bolnikih bi morala biti zasnovana tako, da bi vključevala veliko bolnikov, da bi bilo mogoče ugotoviti majhne neželene učinke na kognitivne (kognitivne motnje) ali fizične sposobnosti (finomotorične sposobnosti). Take študije dolgoročne varnosti verjetno v razumnem času ne bi bile izvedljive.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Odbor PRAC je za zmanjšanje tveganja kopičenja gadolinija v možganih in morebitno povezanih škodljivih učinkov v zvezi z linearnimi sredstvi GdCA proučil mogoče ukrepe za zmanjšanje tveganja, kot so opozorila v povzetku glavnih značilnosti zdravila, kontraindikacije in drugi dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Na podlagi razpoložljivih podatkov ne bi bilo mogoče opredeliti specifične skupine bolnikov, pri kateri se gadolinij ne bi zadržal v možganih, saj se pričakuje, da se bo pokazalo, da se gadolinij odlaga v možganih otrok in odraslih. Odbor PRAC prav tako ni mogel opredeliti varne mejne vrednosti za izpostavljenost gadoliniju in zadrževanje gadolinija v možganih ter časovnega obdobja, v katerem bi se morebitni neželeni učinek lahko pokazal.

Zato je menil, da omejitev uporabe linearnih sredstev GdCA za nekatere indikacije ali nekatere skupine bolnikov ne bi bila utemeljena in bi bili bolniki še naprej izpostavljeni tveganju kopičenja gadolinija v možganih ter da ukrepi za zmanjšanje tveganja, kot so opozorila v povzetku glavnih značilnosti zdravila ali druge kontraindikacije, ne bi omejile izpostavljenosti sredstvom GdCA, saj varna raven kopičenja gadolinija v možganih ni bila ugotovljena.

Odbor PRAC je proučil tudi možnost omejitve števila odmerkov za bolnike ter zaključil, da za omejitev števila odmerkov obstajajo praktične težave, saj ni mogoče ugotoviti, katero kontrastno sredstvo so bolniki prejeli prej in ne bi bilo mogoče zagotoviti učinkovite omejitve števila odmerkov, ki jih bolnik prejme v času življenja.

Razmerje med koristmi in tveganji

Linearna kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij (GdCA) za intravensko uporabo

Odbor PRAC je glede na (a) dokaze, ki nakazujejo, da linearna sredstva GdCA zaradi nizke kinetične in termodinamične stabilnosti sproščajo gadolinij iz svojih molekul kelatnega liganda; (b) znano toksičnost nekelatiranega gadolinija; (c) podatke, ki dokazujejo zmožnost linearnih sredstev GdCA za razširjanje in kopičenje v možganih; (d) dejstvo, da se linearna sredstva zadržijo v možganih do enega

leta ali dlje; ter (e) odlaganje v drugih tkivih s povezanimi škodljivimi učinki, menil, da obstajajo upravičeni in resni pomisleki zaradi morebitnih škodljivih nevroloških učinkov, povezanih s kopičenja gadolinija v možganih. Morebitni nevrološki učinki bi lahko glede na poškodovane predele možganov (ki vključujejo DN in GP) vključevali učinke na finomotorične sposobnosti ali kognitivno poslabšanje, zlasti pri bolnikih z nevrološko boleznijo, ki lahko prikrije te dogodke.

Odbor PRAC je za obravnavanje resnih pomislekov glede morebitnih nevroloških učinkov proučil izvedljivost kliničnih opazovalnih in intervencijskih študij varnosti ter zaključil, da v razumnem času ne bi bile izvedljive.

Poleg tega je menil, da omejitev uporabe linearnih sredstev GdCA na nekatere indikacije ali nekatere skupine ne bi bila primerna, saj ne bi bilo mogoče opredeliti specifične skupine bolnikov z manjšim tveganjem kopičenja v možganih ali varne mejne vrednosti za zadrževanje v možganih. Tudi pri omejitvi števila odmerkov, ki jih bolnik prejme v svojem življenju, bi se pojavile praktične težave, zato ta ne bi bila učinkovita.

Odbor PRAC je ob upoštevanju resnih pomislekov glede morebitnih škodljivih nevroloških učinkov, odlaganja v drugih tkivih in njegovih morebitnih tveganj ter že opredeljenih tveganj, povezanih z uporabo linearnih sredstev GdCA (vključno z znatnim tveganjem NSF in z gadolinijem povezanih plakov) menil, da korist pri izboljšanju kontrasta na magnetnoresonančnih slikah ne prevlada nad znanimi in morebitnimi tveganji teh izdelkov.

Odbor PRAC je tudi proučil dve linearni sredstvi GdCA, in sicer gadoksetno kislino in gadobensko kislino, za indikacijo slikanja jeter. Ta izdelka, ki ju hepatociti absorbirajo, omogočata slikanje v dinamični in zapozneli fazi pri zelo vaskulariziranih jetrnih lezijah ter pri odkrivanju lezij, ki jih je mogoče videti samo v zapozneli fazi.

Za gadobensko kislino razpoložljive študije ne ugotavljajo razlik v relaksivnosti, kakovosti slike in tehnični zmogljivosti. Gadobenska kislina prehaja v hepatocite. Odbor PRAC je glede na obseg prehajanja v hepatocite in potrebni velik odmerek (0,05 mmol/kg telesne mase) ter glede na dejstvo, da do začetka zapoznele faze slikanja poteče veliko časa (40 minut), menil, da korist izdelkov, ki vsebujejo gadobensko kislino, pri vseh odobrenih indikacijah, vključno s slikanjem jeter, ne prevlada nad morebitnimi in opredeljenimi tveganji, povezanimi z uporabo tega izdelka.

Za gadoksetno kislino (linearno sredstvo), ki se je izkazala za klinično koristno pri slikanju jeter, je odbor PRAC glede na to, da se v znatni meri absorbira v jetra, da se uporablja v majhnem odmerku (0,025 mmol/kg telesne mase) in da do zapoznele faze slikanja poteče malo časa (20 minut), menil, da zagotavlja dodatno korist pri obravnavanju bolnikov, pri čemer se izpostavljenost gadoliniju zaradi uporabljenega majhnega odmerka in kratkega časa do zapoznele faze zmanjša. Zato korist gadoksetne kisline prevlada nad njenimi tveganji.

Makrociklična sredstva GdCA

Pri makrocikličnih sredstvih GdCA je možnost zadrževanja gadolinija v tkivih zelo majhna, zelo so stabilna in pomenijo majhno tveganje dekelacije. Čeprav je bilo pri teh sredstvih ugotovljeno kratkotrajno kopičenje glede na povečanje intenzivnosti signala T1w in gadolinija, merjenega v možganih (verjetno v obliki nespremenjene molekule sredstva GdCA), pa dolgotrajno zadrževanje v možganih ni bilo ugotovljeno. Odbor PRAC je za ta sredstva menil, da je tveganje mogoče obvladovati z omejitvijo uporabe na najmanjši odmerek, ki zagotavlja zadostno izboljšanje kontrasta za diagnostične namene, ter z ustreznim opozorilom v informacijah o izdelku za zmanjšanje možnosti kopičenja gadolinija v možganih ter drugih organih in tkivih.

Poleg tega so makrociklična sredstva povezana z majhnim tveganjem NSF.

Odbor PRAC je glede na navedeno menil, da koristi makrocikličnih sredstev prevladajo nad njihovimi tveganji.

Izdelki GdCA za intraartikularno uporabo

Izdelki za intraartikularno uporabo, ki vsebujejo gadopentetsko kislino in gadotersko kislino, se uporabljajo v zelo majhnih odmerkih in pomenijo majhno tveganje kopičenja v tkivu. Poleg tega je večkratna uporaba teh izdelkov zelo malo verjetna. Odbor PRAC je zato menil, da koristi teh izdelkov prevladajo nad njihovimi tveganji.

Postopek ponovne proučitve

Po sprejetju priporočila odbora PRAC marca 2017 na sestanku odbora PRAC sta dva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (Bracco in GE Healthcare) izrazila nestrinjanje s prvotnim priporočilom odbora PRAC.

Odbor PRAC je potrdil, da je v okviru postopka prve napotitve v celoti proučil vse podatke, ki sta jih predložila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Kljub temu in glede na podrobno opisane razloge imetnikov dovoljenja za promet je v okviru ponovne proučitve znova ocenil razpoložljive podatke.

Zaključki odbora PRAC v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Odbor PRAC je proučil podrobno opisane razloge, ki sta jih predložila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v okviru tega postopka ponovne proučitve, in znanstvene podatke, na katerih temeljijo ti razlogi.

Kopičenje gadolinija v možganih

Odbor PRAC je v zvezi s trditvijo, da se iz gadodiamida v telo ne sprosti skoraj nič gadolinija, opozoril, da se in vitro pri 37 °C gadolinij hitro odcepi od svojega kelatorja v človeški serum (Frenzel idr., 2008). Menil je, da je zelo malo verjetno, da bi bilo sproščanje gadolinija iz gadodiamida in vivo počasnejše kot in vitro. Višja stabilnost in vivo kot in vitro bi zahtevala pojav stabilizatorjev in vivo, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa ni predložil trdnega dokaza za povečanje stabilnosti gadolinijevega kompleksa.

Številni pripravki, zlasti linearna kontrastna sredstva, ki temeljijo na gadoliniju, vsebujejo presežek prostega kelatorja, da se nanj hitro ujame sproščeni gadolinij. To jasno kaže, da je potencialna dekelacija v telesu priznan pojav. V telesu se lahko pojavi spontano sproščanje gadolinija iz njegovega kelatorja, tekmovanje gadolinija z drugimi kovinami (npr. v predelih možganov, bogatih s kovinami) in tekmovanje kelatorja z drugimi kelatorji (npr. makromolekulami). Kot konkurenčne kovine, ki lahko povzročijo sproščanje gadolinija, so opisani zlasti cink, baker in železo (Frenzel idr., 2008); glikozaminoglikani, kot je heparin, lahko vežejo gadolinij in ga tako odstranijo iz njegovega farmakološkega kelatorja. Te učinke je mogoče posnemati in vitro, stabilnost kompleksa sredstva GdCA pa se bo in vivo še dodatno zmanjšala.

Odbor PRAC je glede veljavnosti študije porazdelitve ex-vivo, ki so jo opravili Frenzel idr. (2017), priznal, da študija ne prispeva k razumevanju, v točno kakšni obliki se kontrastna sredstva, ki temeljijo na gadoliniju, shranjujejo v telesu, kljub temu pa je menil, da študija v skladu z drugimi študijami potrjuje, da linearni kelatorji povzročijo večjo količino shranjenega gadolinija ter da pri vezavi na netopne makromolekule obstaja razlika med linearnimi in makrocikličnimi kelatorji. Precej šibka vezava linearnih kelatorjev na gadolinij postane očitna pri različnih poskusih (vključno s Port idr., 2009, Sieber idr., 2008), zato ni verjetno, da bi bil kompleks in vivo povsem stabilen.

Odbor PRAC je v zvezi s trditvijo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da linearna sredstva GdCA ne povzročajo opaznejšega zadrževanja gadolinija in se iz možganskih tkiv ne sproščajo počasneje kot makrociklična sredstva GdCA, menil, da ima študija, ki so jo opravili McDonald idr. (2017) za potrditev hiperintenzivnosti T1 v lateralnem dentatnem jedru podgan en teden po vbizganju makrocikličnih sredstev (Gadovist in Prohance), več pomanjkljivosti:

- ugotovljen je bil le šibek signal v možganskem predelu, za katerega so McDonald idr. predpostavili, da je dentatno jedro (DN), vendar pa ta določitev glede na navedene podatke ni prepričljiva;
- oblika in velikost signala T1 se izrazito razlikujeta od oblike signala, navedene v dveh drugih nedavnih publikacijah (Jost idr., 2016, ter Robert idr., 2015), in ni popolnoma jasno, ali predel s povečanim signalom dejansko ustreza DN ali pa drugim predelom v možganih;
- zadrževanje gadolinija se je proučevalo precej zgodaj (en teden) po prekinitvi obravnave, tako da ugotovljeni gadolinij morda ne pomeni oblike dolgotrajnega shranjevanja. Smith idr. so leta 2017 opisali, da se količina shranjenega gadolinija po enem tednu še vedno zmanjšuje, tako da očitno obstaja skupina, ki se shrani kratkotrajno in se razlikuje od snovi, ki se ohrani dolgotrajno;
- precej visoka in zlasti zelo spremenljiva raven gadolinija v tkivu živali, pri katerih je bila uporabljena kontrolna raztopina natrijevega klorida. Vse živali bi morale imeti vodo iz istega vira;
- poleg tega so bile po uporabi sredstva GdCA s transmisijsko elektronsko mikroskopijo (TEM) ugotovljeni gosti depoziti v različnih tkivih, ki so se šteli za depozite gadolinija. Ni popolnoma jasno, kako zanesljiva je bila metoda količinske opredelitve gadolinija v tkivu;
- med kontrolami z raztopino natrijevega klorida so bile ugotovljene visoke ravni gadolinija z veliko spremenljivostjo med posamezniki. Avtorji tega niso mogli ustrezno pojasniti. Opozoriti je treba, da so McDonald idr. (2017) poročali o zelo majhni količini odloženega gadolinija. Opisali pa so zatrdline s povečano gostoto elektronov, ki so jih s transmisijsko elektronsko mikroskopijo (TEM) ugotovili v tkivih živalih, obravnavanih s sredstvom ProHance, za katere se je najprej domnevalo, da so depoziti gadolinija, očitno zato, ker so jim bili podobni. Vendar nadaljnja analiza v njih ni razkrila gadolinija, zato se je domnevalo, da je raven gadolinija v tkivu nizka, ni pa se raziskalo, kaj bi sicer te goste strukture lahko bile. Poleg tega je bil pri Gadovistu odmik od običajne vsebnosti gadolinija v možganih izjemno velik. Zaradi teh ugotovitev je še vedno mogoče, da metoda, uporabljena za določitev gadolinija, v nekaterih primerih ni zanesljiva.

Glede na te negotovosti ni mogoče sprejeti zaključkov o različnem ali podobnem obnašanju različnih kontrastnih sredstev, ki so jih proučili McDonald idr.

Odbor PRAC je tudi opozoril, da so McDonald idr. preskusili visoke odmerke sredstev GdCA (20 x 2,5 mmol) in da je študija trajala sorazmerno kratek čas (npr. skupno število odmerkov, ki so jih preskusili Frenzel idr. (2017), je bilo za polovico manjše kot pri McDonald idr. (10 x 2,5 mmol), čas od zadnjega vzorčenja tkiva pri Frenzel idr. (2017) pa je bil 24 dni namesto 7 dni kot pri McDonaldu (2017).

Odbor PRAC je zato menil, da McDonalddova študija ne spreminja njegovih prvotnih zaključkov, in poudaril, da je to stališče 19. junija podprla tudi ad hoc strokovna skupina.

Poleg tega so bile z masno spektrometrijo v nekliničnih in kliničnih študijah ugotovljene nizke koncentracije linearnih in makrocikličnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij. V nekliničnih študijah (Robert idr., 2016, Lohrke idr. 2015, Lohrke idr. 2016; Kartamihardja idr. 2016a; Kartamihardja idr. 2016b; Smith idr. 2017; Rasschaert idr. 2016; neobjavljene študije imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom) so bile po navadi ravni pri linearnih sredstvih približno 10-krat višje.

Podatki iz kliničnih študij post mortem so heterogeni, zato je ravni težko primerjati. Te podatke pa bi bilo treba proučiti v okviru nekliničnih študij, ki so po izpostavljenosti linearnim sredstvom GdCA pokazale višje ravni gadolinija v možganskem tkivu kot pri izpostavljenosti makrocikličnim sredstvom GdCA. Neklinični dokazi tudi kažejo možnost sproščanja gadolinija iz kelatnega liganda v možganih pri linearnih sredstvih GdCA, pri makrocikličnih sredstvih GdCA pa ne (Frenzel idr., 2017).

V skladu s sedanjimi podatki o odlaganju gadolinija v možganih so bile v možganih linearne spojine ugotovljene v večjem obsegu kot makrociklične spojine, pri čemer se zdi, da se tam shranjujejo v obliki, ki ne omogoča zgodnjega izpiranja. Linearne spojine se torej ohranijo predvsem v možganih. Klinično ugotovitev (npr. Radbruch idr.), da makrociklična sredstva ne povzročajo hiperintenzivnosti T1, so ponovile druge skupine, zato je zanjo mogoče šteti, da je utemeljena.

Skratka, odbor PRAC je menil, da ni na voljo novih argumentov, s katerimi bi bilo mogoče prepričljivo izpodbijati njegovo predhodno stališče glede dekelacije gadolinija, zaradi česar ima nizka stabilnost linearnih kompleksov GdCA glavno vlogo pri njegovem odlaganju v tkivu.

Toksičnost kopičenja gadolinija v možganih

Toksičnost sredstev GdCA je bila najprej pripisana disociaciji gadolinija iz kelatiranih kompleksov. Ta disociacija naj bi bila povezana z razlikami v stabilnosti kompleksov med različnimi vrstami sredstev GdCA (Spencer idr., 1997). Lantanoid, kot je gadolinij, se lahko veže na encime, ki vežejo Ca²⁺, in zaradi tekmovanja s Ca²⁺ v celičnih in biokemičnih procesih interferira s kalcijevimi kanalčki, kar lahko povzroči neželene biološke učinke (Sherry idr., 2009).

V nekliničnih študijah se je pokazalo, da je nekelatiran gadolinij v obliki gadolinijevega klorida toksičen ter med drugim povzroča celično nekrozo, fibrozo in lezije, povezane z odlaganjem mineralov (Spencer idr., 1997; Rees idr. 1997), študija in vitro na nevronih podgane pa je pokazala citotoksičnost, ki jo je povzročil gadolinij prek oksidativne poškodbe (Xia idr., 2011).

Odbor PRAC je glede na razpoložljive podatke opazovanj, ki do zdaj niso potrdili tveganja, povezanega s kopičenjem gadolinija v možganih, menil, da:

- je pomen študije, ki so jo izvedli Welk idr., (2016) omejen, rezultati pa ne kažejo povezave med izpostavljenostjo sredstvom GdCA in razvojem parkinsonizma. Pokazala pa je kompleksnost in težave, povezane s ciljem analizirati morebitne nevrološke učinke;
- rezultati iz študije klinike Mayo o staranju (MCSA) (McDonald idr., 2017, rokopis v pripravi) so omejeni zaradi majhnih vzorcev, sorazmerno kratkotrajnega nadaljnega spremljanja morebitnih dolgotrajnih učinkov, odsotnosti razprave o občutljivosti predvidenih končnih točk pri ugotavljanju morebitnih neželenih učinkov, pomanjkanja popolnih in podrobnih informacij o statističnih metodah in njihovi zanesljivosti ter na splošno prevelike omejenosti, da bi lahko potrdili varnost uporabe sredstev GdCA.

Odbor PRAC je glede na navedeno in ob upoštevanju trditve o pomanjkanju kliničnih dokazov za nevrotoksičnost zaradi odloženega gadolinija menil, da kljub temu da klinične posledice zadrževanja gadolinija v možganih trenutno niso znane ali so še vedno nejasne, neobstoječih ali omejenih informacij v poročilih o primerih ni mogoče šteti za dokaz, da taka toksičnost ne obstaja.

Predela možganov, kjer je kopičenje najbolj verjetno, sta nucleus dentatus in globus pallidus. Ta predela sta vključena v nadzorovanje hotnih in nehotnih gibov; neželeni dogodki bi lahko med drugim vključevali ataksijo, tremor in druge motnje gibanja. Neželeni učinki so lahko zapoznili in komaj zaznavni, vključno z učinkom na finomotorične sposobnosti ali kognitivno poslabšanje, zlasti pri bolnikih z nevrološko boleznijo.

Indikacije sredstva Omniscan za določene organe

Odbor PRAC je v zvezi z navedbo, da se Omniscan uporablja pri boleznih srca, poudaril, da je glavni cilj perfuzijskega slikanja srca ugotoviti miokardne ishemije pri bolnikih s sumom na koronarno srčno bolezen ali kardiomiopatijo. Perfuzijsko slikanje pri MRI se po navadi opravi v mirovanju in med farmakološko obremenitvijo (npr. z adenozinom ali dipiridamolom) s tehniko dinamičnega slikanja, pri kateri se intenzivnost signala v miokardiju oceni med izločanjem kontrastnega sredstva iz bolusa. Z magnetno resonanco srca, ki vključuje perfuzijsko slikanje in slikanje v zapozneli fazi z izboljšanim kontrastom, se pri različnih kardiovaskularnih boleznih zagotovijo ustrezne informacije o živem tkivu, potrebne za preiskave in zdravljenje teh bolezni.

Odbor PRAC je v zvezi s trditvijo, da ima gadodiamid (Omniscan) edinstveno indikacijo pri perfuzijskem slikanju miokardija kot takem, menil, da indikacija MRI celotnega telesa vključuje slikanje srca, vključno s perfuzijskim slikanjem miokardija.

Ti zaključki so v skladu z mnenjem strokovnjakov, izraženim na ad hoc strokovnem sestanku, in sicer, da je mogoče linearna in makrociklična sredstva pri slikanju srca uporabljati zamenljivo ter da ni bila ugotovljena ali zaznana razlika v njihovi klinični koristnosti.

Indikacija sredstva Multihance za določeno populacijo

V zvezi z uporabo sredstva Multihance pri pediatrični populaciji je bilo poudarjeno, da so hepatocelični karcinomi in metastatične lezije pogoste pri odrasli populaciji, bolezen jeter pri otrocih pa prej razpršene kot zgoščene, tumorji pa redki. Odbor PRAC je zaključil, da se na podlagi razpoložljivih podatkov lahko sredstvo Multihance pri pediatričnih bolnikih za slikanje jeter v zapozneli fazi uporablja še naprej.

Višja relaksivnost sredstva Multihance

V zvezi s trditvijo, da ima sredstvo Multihance večjo relaksivnost in je zato kontrast slike boljši, diagnostična zmogljivost pa večja kot pri drugih sredstvih GdCA, je bilo opozorjeno, da večja relaksivnost, zaradi katere je signal močnejši, slika pa svetlejša, samodejno ne pomeni drugačne diagnostične zmogljivosti. Zaključek, da so med obema sredstvoma GdCA znatne in klinično pomembne razlike glede diagnostične zmogljivosti, je treba podpreti s trdnimi dokazi iz kliničnih študij, vključno z dokazi za boljši klinični izid in obravnavanje bolnika, ki zdaj niso na voljo; učinek na diagnostično razmišljanje in obravnavanje bolnika ni bil dokazan.

Odbor PRAC je dejansko proučil rezultate dveh povezanih intraindividualnih primerjav uporabe sredstva Multihance v odmerku 0,1 mmol/kg telesne mase in dveh primerjalnih sredstev (gadopentetat dimeglumin in gadodiamid) v odmerku 0,1 mmol/kg telesne mase pri bolnikih z znano boleznijo možganov ali hrbtenice ali sumom na tako bolezen, ki so opravili MRI centralnega živčnega sistema (CNS) (MH-109, MH-130), ter zaključil, da so v študijah uporabili slepo primerjavo slik MRI, pridobljenih z vzporedno uporabo obeh sredstev GdCA, pridobljeni rezultati pa so zaradi svetlejših slik dali prednost sredstvu Multihance, niso pa izrazili razlik glede razpoložljivih diagnostičnih informacij ali vpliva na diagnostično razmišljanje, obravnavanje bolnika ali klinični izid. Posebej je bilo poudarjeno, da rezultati študije niso neposredno pokazali vpliva na obravnavanje bolnika.

Odbor PRAC je v zvezi s povzetki glavnih značilnosti zdravila za makrociklična sredstva GdCa (Dotarem, Prohance in Gadovist), v katerih se za boljšo vizualizacijo priporoča višji odmerek pri slikanju centralnega živčnega sistema in angiografiji, ne pa tudi pri slikanju celega telesa, menil, da bi bilo treba klinično pomembne razlike glede diagnostične zmogljivosti sredstva Multihance in makrocikličnih sredstev podpreti s trdnimi dokazi iz primerjalnih kliničnih študij in ne s primerjavo odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki imajo lahko omejitve.

Odbor PRAC je v zvezi s trditvijo, da pomeni sredstvo Multihance manjše tveganje neželenih kardiovaskularnih dogodkov, menil, da neklinični podatki in razpoložljivi klinični podatki ne kažejo različnega kardiovaskularnega tveganja (vključno s podaljšanjem QT) pri sredstvih za slikanje jeter v zapozneli fazi.

Preobčutljivost

Odbor PRAC je v zvezi z morebitno različno pogostnostjo preobčutljivostnih reakcij poudaril, da je znano, da te pri vseh sredstvih GdCA niso pogoste. Kljub uporabi po vsem svetu so hude neželene reakcije redke, najpogosteje se manifestirajo kot koprivnica. Smrtni primeri so izjemno redki. Čeprav je morda pri bolnikih z anamnezo alergije na zdravilo tveganje za reakcijo večje, je to tveganje še vedno majhno. Določitev nadomestnega sredstva GdCA lahko olajša preskus z vbodom v kožo. Lahko se uporabi tudi premedikacija z antihistaminiki in kortikosteroidi. Na splošno je mogoče pričakovati, da imajo v vsaki radiološki ambulanti ustrezna zdravila, opremo in osebje, ki ima izkušnje z obvladovanjem preobčutljivostnih reakcij.

Odbor PRAC je v zvezi s trditvijo, da obstajajo razlike med preobčutljivostnimi reakcijami pri sredstvu Omniscan in drugih sredstvih Gdca, ki temelji na metaanalizah razpoložljivih epidemioloških podatkov, menil, da so te razlike premalo zaznavne, da bi vplivale na razmerje med koristmi in tveganji, ter da bi bilo treba za potrditev statistične razlike v pogostnosti preobčutljivostnih reakcij izvesti izjemno obsežno klinično preskušanje. Enako stališče so zavzeli strokovnjaki na ad hoc strokovnem sestanku.

NSF

V zvezi s pomislekom glede tveganja NSF je odbor PRAC na podlagi predhodne ocene in razvrstitve tveganja NSF pri izdelkih GdCA menil, da tveganje NSF prispeva k varnostnemu profilu sredstev GdCA ter se upošteva pri zaključku o celotnem varnostnem profilu teh izdelkov in naknadnem vplivu na njihovo razmerje med koristmi in tveganji.

Nacionalna ocena

V zvezi s sklicevanjem na predhodno oceno, izvedeno na nacionalni ravni (sprememba tipa II za razširitev indikacije sredstva Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), je treba poudariti, da je bil obseg ocene zahtevka za spremembo drugačen kot pri postopku napotitve iz člena 31, zato ta dva postopka temeljita na različnem sklopu podatkov in je različen rezultat mogoče utemeljiti. Ker je bila sprememba zaključena hkrati s pregledom odbora PRAC, se je razumelo, da zaključki v zvezi s spremembo ne vplivajo na rezultat pregleda, ki je potekal na ravni EU.

Klinične študije

Odbor PRAC je vztrajal pri stališču, da v razumnem času ne bi bilo mogoče izvesti kliničnih študij za popolno obravnavanje morebitnega tveganja, povezanega s kopičenjem gadolinija v možganih. Če bi se take študije vseeno izvedle, bi bili bolniki izpostavljeni tveganju do zaključka zadevnih raziskav.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predlagali več ukrepov za zmanjšanje tveganja v zvezi s kopičenjem in zadrževanjem sredstev GdCA v možganih bolnikov, ki so tem sredstvom izpostavljeni med diagnostičnimi postopki:

- posodobitev povzetka glavnih značilnosti zdravila za ozaveščanje zdravnikov o kopičenju v možganih in zmanjšanje izpostavljenosti ter obveščanje o tej posodobitvi;

- dopolnitev informacij v povzetku glavnih značilnosti zdravila z izobraževalnimi programi na podlagi dokazov;
- razširitev odmerjanja na manjše odmerke pri specifičnih uporabah in v kliničnem okolju, kjer je to ustrezno glede na tehnološki napredek.

Prvič, odbor PRAC je poudaril, da je kopičenje v možganih intrinzična lastnost linearnih sredstev GdCA za intravensko uporabo, zato se zaradi informacij o kopičenju v možganih v povzetku glavnih značilnosti zdravila ne bodo zmanjšala morebitna tveganja, povezana s tem kopičenjem. Tudi uvedba izobraževalnega gradiva ne bi rešila tega vprašanja.

Poleg tega je odbor PRAC menil, da uporabe intravenskih linearnih sredstev GdCA ni mogoče omejiti na nekatere indikacije ali skupine bolnikov, ker:

- trenutno ni mogoče opredeliti specifične skupine bolnikov z manjšim tveganjem kopičenja. Morebitnega tveganja kopičenja v možganih in zadrževanja v telesnih tkivih zato ni mogoče zmanjšati s priporočili o kontraindicirani uporabi pri določenih skupinah (npr. pri otrocih, nosečnicah, bolnikih z ledvično okvaro, drugih skupinah) ali s preprečevanjem uporabe za določeno slikanje ali klinično okolje, vključno z večkratno uporabo, ali z omejitvijo ponovne izpostavljenosti nekaterim sredstvom ali razredom izdelkov. Odbor PRAC je tudi poudaril, da je v nasprotju s tem za NSF mogoče opredeliti specifično skupino bolnikov (bolniki z ledvično insuficienco in bolniki v perioperativnem obdobju presaditve jeter), in zdi se, da se je zaradi izogibanja uporabi pri teh populacijah tveganje NSF zmanjšalo.
- Poleg tega praktično izvajanje teh ukrepov v kliničnem okolju ne bi bilo izvedljivo. V vsakdanjem kliničnem življenju obstajajo praktične težave za izvajanje učinkovite omejitve števila odmerkov, ki jih bolnik prejme v svojem življenju. Omejitev števila odmerkov v klinični praksi morda ne bi bila mogoča, ker predhodne izpostavljenosti sredstvom GdCA morda ne bi bile ustrezno evidentirane glede na vrsto uporabljenega sredstva GdCA. Poleg tega v kartoteki, ki jo za bolnika vodi radiolog, morda ne bi bila v celoti zabeležena pogostnost in časovni raspored uporabe ali pa ta ne bi bila dostopna naslednjemu radiologu ali splošnemu zdravniku, s katerim bi bolnik stopil v stik, ker bi večkrat spremenil radiologa/splošnega zdravnika zaradi spremembe bivališča ali iz drugih razlogov.
- Po omejitvi uporabe linearnih sredstev GdCA bi bili bolniki v preostali populaciji še vedno izpostavljeni tveganju škodljivih učinkov, pri čemer ne bi bila znana varna mejna vrednost za zadrževanje dekelatiranega gadolinija v možganih in drugih tkivih telesa. Prav tako ni mogoče opredeliti časovnega obdobja, v katerem bi se morebitni neželeni učinek lahko pokazal.

Odbor PRAC je glede na dokaze o kopičenju gadolinija v možganih in verjetne škodljive učinke ter kopičenje gadolinija v drugih tkivih in opredeljena povezana tveganja ter ob upoštevanju dejstva, da manj omejevalni ukrepi za zmanjšanje tveganja niso izvedljivi ali ne zadostujejo za zagotovitev sprejemljive ravni tveganja kopičenja gadolinija v možganih in drugih tkivih, menil, da je začasni umik dovoljenja za promet z linearnimi sredstvi GdCA za intravensko uporabo najprimernejši ukrep za zmanjšanje tveganj, povezanih s temi izdelki.

Posvetovanje s strokovnjaki

Odbor PRAC je menil, da je drugi ad hoc strokovni sestanek omogočil obravnavanje nekaterih vidikov iz podrobno opisanih razlogov, ki sta jih predložila Bracco in GE Healthcare.

Strokovnjaki so v zvezi z ukrepi za zmanjšanje tveganja na splošno izrazili različna stališča.

Ena skupina strokovnjakov (v kateri je bil tudi predstavnik bolnikov) je podprla priporočilo odbora PRAC (tj. začasen umik dovoljenja za promet z linearnimi sredstvi, razen za Primovist in Magnevist) ter

njegovo utemeljitev, razen začasnega umika dovoljenja za Multihance za slikanje jeter v eni državi članici, kjer za to indikacijo niso na voljo makrociklična sredstva in Primovist ni na voljo. Povedali so tudi, da je med strokovnjaki malo pomislekov, če sploh kaj, posebej glede uporabe makrocikličnih sredstev v klinični praksi, zdajšnji pomisleki v zvezi z varnostjo vseh sredstev GdCA pa izhajajo iz klinične uporabe linearnih sredstev GdCA.

Druga skupina strokovnjakov je podprla stališče, da so makrociklična sredstva stabilnejša in zaželena kot prva izbira kontrastnih sredstev. Niso pa podprli začasnega umika dovoljenja za promet z linearnimi sredstvi, ki jim nekateri radiologi morda dajejo prednost zaradi njihovih tehničnih značilnosti v nekaterih primerih (npr. pri slikanju dojk ali možganov), zlasti v primerih, kjer se postopek slikanja ne zahteva pogosto, ali ki bi se lahko uporabljali kot sredstva „druge izbire“. V skladu s tem stališčem bi bilo tudi pomembno to strategijo dopolniti s prizadevanjem za boljše obveščanje zdravstvenih delavcev, zlasti zdravnikov, ki naročijo slikanje, o izbiri kontrastnih sredstev glede na različne bolezni in indikacije, za večjo splošno ozaveščenost o analizi razmerja med tveganji in koristmi.

Obstajalo je tudi vmesno stališče, in sicer v skupini strokovnjakov, ki je izrazila stališče, da se za linearna sredstva ne bi smelo začasno umakniti dovoljenja za promet, makrociklična sredstva pa bi se morala uporabljati kot kontrastno sredstvo prve izbire (razen pri jetrih), razen če je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil ustrezne podatke o preskušanju, ki jasno kažejo boljše izide pri obravnavanju bolnikov z uporabo linearnega sredstva kot z makrocikličnimi sredstvi.

Strokovnjaki so povedali, da bi bilo treba za vsa gadolinska kontrastna sredstva uporabljati splošna načela „tako nizko, kakor je to mogoče doseči z uporabo razumnih ukrepov“ in da bi bilo treba izpostavljenost vsem sredstvom GdCA zmanjšati z zmanjšanjem odmerka ali uporabo nadomestnih diagnostičnih metod, če je mogoče.

Podrobni zaključki s sestanka so na voljo v prilogi 11 k poročilu odbora PRAC o oceni.

Končno razmerje med koristmi in tveganji

Linearni izdelki GdCA

Odbor PRAC je ob upoštevanju dokazov o kopičenju sredstev GdCA v možganih, dejstva, da so bile linearne spojine v možganih ugotovljene v veliko večji količini kot makrociklične spojine in da so se v možganih ohranile dlje časa ter ob upoštevanju toksičnosti gadolinija, dokazane v nekliničnih študijah, resnih pomislekov v zvezi z morebitnimi škodljivimi nevrološkimi učinki, odlaganjem v drugih tkivih ter njegovimi morebitnimi in opredeljenimi tveganji, povezanimi z uporabo linearnih sredstev GdCA (vključno s tveganjem NSF in z gadolinijem povezanih plakov), ter glede na celoten varnostni profil teh sredstev vztrajal pri zaključku, da korist linearnih sredstev za intravensko uporabo pri izboljšanju kontrasta magnetnoresonančnih slik ne prevlada nad znanimi in morebitnimi tveganji teh izdelkov.

Odbor PRAC je tudi proučil dve linearni sredstvi GdCA, in sicer gadoksetno kislino (Primovist) in gadobensko kislino (Multihance). Ta izdelka prehajata v hepatocite in sta zato klinično koristna za slikanje slabo vaskulariziranih jetrnih lezij, zlasti pri slikanju v zapozneli fazi, ki jih s sredstvi, ki ne prehajajo v hepatocite, ni mogoče ustrezno proučiti, ter tako omogočata zgodnje diagnosticiranje morebitnih življenjsko nevarnih bolezni. Odbor PRAC je zato menil, da pri slikanju jeter v zapozneli fazi koristi gadobenske kisline in gadoksetne kisline prevladajo nad njunimi tveganji. Vendar je menil, da je klinična koristnost, ki prevlada nad tveganji, povezanimi s kopičenjem gadolinija, omejena na zapoznelo fazo slikanja jeter, zato je priporočil, naj se indikacija gadobenske kisline omeji samo na to uporabo. Poudaril je, da ima gadoksetna kislina samo eno indikacijo, in sicer slikanje jeter.

Makrociklična sredstva GdCA

Odbor PRAC je glede na zelo majhno možnost zadrževanja gadolinija v tkivih, njihovo stabilnost in majhno tveganje dekelacije ohranil stališče, da koristi makrocikličnih sredstev prevladajo nad njihovimi tveganji. Priporočil je omejitev uporabe na najmanjši odmerek, ki zagotavlja zadostno izboljšanje kontrasta za diagnostične namene, in z ustreznim opozorilom v informacijah o izdelku za zmanjšanje možnosti kopičenja gadolinija v možganih ter drugih organih in tkivih.

Izdelki GdCA za intraartikularno uporabo

Odbor PRAC je tudi vztrajal pri zaključkih, da intraartikularna uporaba linearne sredstva GdCA Magnevist prevlada nad njegovimi tveganji (vendar je treba spremeniti informacije o izdelku), saj se uporablja v zelo majhnih odmerkih in pomeni majhno tveganje kopičenja v tkivu.

Razlogi za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Podatki o stabilnosti ter študije in vitro in neklinične študije dokazujejo, da linearna kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, (GdCA) sproščajo gadolinij iz molekul ligandov v večji meri kot makrociklična sredstva;
- opravljene so bile meritve gadolinija v možganih, neposredno s študijami, ki dokazujejo povečanje intenzivnosti signala, in posredno s študijami, ki koncentracije gadolinija merijo z masno spektrometrijo, vključno z metodami, ki omogočajo lokalizacijo v možganih (LA-ICP-MS) in razločevanje vrst gadolinija (GPC-MS);
- na podlagi nekliničnih podatkov je bilo ugotovljeno, da imajo zmožnost razširitve v možgane linearna in makrociklična sredstva. Vendar pa se linearna sredstva zadržijo in ohranijo do enega leta ali dlje. Makrociklična sredstva kažejo samo začasno povečanje gadolinija v možganih in se kmalu izperejo;
- čeprav še ni bilo dokazano, da neželene nevrološke učinke, kot so kognitivne motnje ali motnje gibanja, povzroči kopičenje gadolinija v možganih, so podatki o dolgoročni varnosti omejeni. Škodljivi učinki in morebitna interakcija z bolezenskimi procesi so glede na podatke, ki dokazujejo dekelacijo linearnih sredstev in vivo, ter ugotovljeno toksičnost nekelatiranega gadolinija verjetni. Toksičnost je bila ugotovljena v drugih tkivih, kjer se ta kopiči (vključno z NSF, kožnimi plaki), in v nekliničnih podatkih.
- V nekliničnih in kliničnih študijah so poročali o kopičenju gadolinija tudi v različnih drugih tkivih, vključno z jetri, ledvicami, mišicami, kožo in kostmi. Dokazi jasno kažejo povezavo med možnostjo sproščanja gadolinija iz liganda ter obsegom zadrževanja v teh tkivih in organih;
- linearna sredstva GdCA so povezana z znatnim tveganjem NSF, čeprav se na podlagi spontanega poročanja o neželenih učinkih zdravil zdajšnji ukrepi za zmanjšanje tveganja zdijo učinkoviti;
- poleg dokazov za NSF obstajajo tudi dokazi, da so z izpostavitvijo linearnim sredstvom GdCA povezani tudi drugi škodljivi izidi, zlasti kožni plaki, povezani z gadolinijem;
- opazovalne in intervencijske klinične študije za celovito obravnavanje resnih pomislekov glede morebitnih nevroloških učinkov v razumnem času ne bi bile izvedljive. Vzrok za to so različni mogoči izidi interesov, zahteva za dolgoročno nadaljnje spremljanje in heterogenost populacije bolnikov, ki opravijo MRI;
- odbor PRAC je proučil mogoče ukrepe za zmanjšanje tveganja. Vendar je menil, da omejitev uporabe linearnih sredstev GdCA na nekatere indikacije ali nekatere skupine ne bi bila primerna, saj ne bi bilo mogoče opredeliti specifične skupine bolnikov z manjšim tveganjem za odlaganje v možganih ali varne mejne vrednosti za zadrževanje v možganih. Odbor PRAC je tudi zaključil, da obstajajo praktične težave za učinkovito omejitev števila odmerkov, ki jih bolnik prejme v svojem življenju;
- odbor PRAC je menil, da tveganje, povezano z linearnimi sredstvi GdCA za intravensko uporabo, tj. z gadobensko kislino (pri vseh indikacijah, razen slikanja jeter), gadodiamidom, gadopentetsko kislino in gadoversetamidom, ob upoštevanju celotnega varnostnega profila, vključno z dodatnim morebitnim tveganjem škodljivih učinkov zaradi kopičenja v možganih in drugih tkivih, prevlada nad koristmi;
- odbor PRAC je upošteval, da linearni sredstvi za intravensko uporabo Multihance (gadobenska kislina) in Primovist (gadoksetna kislina) prehajata v hepatocite, zato sta klinično koristni za

slikanje slabo vaskulariziranih jetrnih lezij, zlasti pri slikanju v zapozneli fazi, ki jih s sredstvi, ki ne prehajajo v hepatocite, ni mogoče ustrezno proučiti, ter tako omogočata zgodnje diagnosticiranje morebitnih življenjsko nevarnih bolezni. Zato je menil, da pri slikanju jeter koristi gadobenske kisline in gadoksetne kisline prevladajo nad tveganji, povezanimi s tema izdelkoma;

- odbor PRAC je v zvezi s sredstvom Magnevist (gadopentetska kislina) za intraartikularno injiciranje glede na majhen odmerek, omejeno možnost večkratne izpostavljenosti bolnikov in neobstoj dokazov za kopičenje v možganih, menil, da koristi tega izdelka prevladajo nad njegovimi tveganji.

Odbor PRAC je glede na navedeno zaključil, da:

je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo gadobutrol, gadotersko kislino, gadoteridol, gadoksetno kislino, gadobensko kislino za intravensko uporabo za indikacijo slikanja jeter ter gadotersko kislino za intraartikularno uporabo in gadopentetsko kislino za intraartikularno uporabo, ugodno, vendar je treba v informacijah o izdelku upoštevati dogovorjene spremembe:

- spremembo pogojev dovoljenja za promet z linearnim sredstvom gadopentetska kislina za intraartikularno uporabo (Magnevist) ter linearnimi sredstvi gadoksetno kislino (Primovist) in gadobensko kislino (Multihance) za intravensko uporabo s spremembami oddelkov 4.1, 4.2, 4.4 in 5.2 v povzetkih glavnih značilnosti zdravila, vključno z izbrisom indikacij,
- spremembo pogojev dovoljenja za promet z makrocikličnimi sredstvi gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), gadotersko kislino (Dotarem in Artirem)) s spremembami oddelkov 4.1 in 4.2 v povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Razmerje med koristmi in tveganji pri zdravilih, ki vsebujejo gadobensko kislino za intravensko uporabo (pri vseh drugih indikacijah, razen slikanja jeter), gadodiamid, gadopentetsko kislino (predstavitev IV) in gadoversetamid ni več ugodno ter bi bilo treba ta dovoljenja za promet začasno umakniti.

Za preklic začasnega umika dovoljenja je odbor PRAC priporočil, naj imetniki dovoljenja za promet z zdravilom zagotovijo dokaze:

- o klinično pomembnih koristih, ki zdaj za opredeljeno populacijo ali indikacijo niso ugotovljene ter prevladajo nad tveganji, povezanimi z izdelkom;
- ali da izdelek (lahko spremenjen ali ne) bistveno ne dekelatira ali ne povzroči zadrževanja gadolinija v tkivih, vključno z možgani pri ljudeh.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in razlogi za priporočilo.

Podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Odbor CHMP, ki je proučil priporočilo odbora PRAC, meni, da so v zvezi s priporočilom in njegovimi razlogi potrebna naslednja pojasnila:

Odbor CHMP je v zvezi z navedbo, da se makrociklična sredstva kmalu izperejo, „makrociklična sredstva kažejo samo začasno povečanje gadolinija v možganih in se kmalu izperejo“, menil, da to zadostuje za upoštevanje ugotovitve, da so meritve gadolinija v možganih v daljši obdobjih pokazale razlike med linearnimi in makrocikličnimi sredstvi glede kopičenja skozi čas. Ta navedba zato ni bila ohranjena.

Odbor CHMP je nadalje proučil navedbo, ki obravnava morebitne škodljive učinke, povezane s kopičenjem gadolinija v možganih: „čeprav še niso bili dokazani škodljivi nevrološki učinki, kot so kognitivne motnje ali motnje gibanja, ki naj bi jih povzročilo kopičenje gadolinija v možganih, so podatki o dolgoročni varnosti omejeni. Škodljivi učinki in morebitna interakcija z bolezenskimi procesi so verjetni glede na podatke, ki dokazujejo dekelacijo linearnih sredstev in vivo, in ugotovljeno toksičnost nekelatiranega gadolinija na podlagi nekliničnih podatkov.“ Odbor CHMP je ob upoštevanju velike izpostavljenosti in neobstoja kliničnih ali nekliničnih neželenih izidov kopičenja gadolinija v možganih menil, da so taki škodljivi učinki in morebitna interakcija z bolezenskimi procesi „mogoči“ in ne „verjetni“, saj bi to pomenilo večjo možnost za škodljive učinke; zato je bil tudi „še“ izbrisan;

razlog, povezan s kožnimi plaki, „obstajajo dokazi za NSF in dokazi, da so z izpostavitvijo linearnim sredstvom GdCA povezani tudi drugi škodljivi izidi, zlasti kožni plaki, povezani z gadolinijem“, temelji na omejenem številu primerov, zato je odbor CHMP menil, da to ni pomemben razlog za začasni umik dovoljenja za promet z nekaterimi linearnimi sredstvi GdCA (IV);

odbor CHMP se je v zvezi s pogojem, da mora imetnik dovoljenja za preklic začasnega umika dovoljenja predložiti dokaz, „da izdelek (lahko spremenjen ali ne) bistveno ne dekelatira ali ne povzroči zadrževanja gadolinija v tkivih, vključno z možgani pri ljudeh“, na splošno strinjal s predlogom, vendar je menil, da je treba pojasniti pomen tega pogoja za preprečitev nesporazumov. V pogoju se zato ne bi smelo navesti „vključno z možgani pri ljudeh“;

odbor CHMP je to priložnost izkoristil tudi za pojasnilo, da so bili pri sredstvih GdCA ugotovljeni toksični učinki nekelatiranega gadolinija, obravnavani zgoraj v nekliničnem razdelku znanstvenih razlogov, na koži in v drugih tkivih (kjer povzročijo NSF in kožne plake); zanje se domneva, da so povezani z gadolinijem, ki se sprosti iz kelata. Poleg tega je opozoril, da spremembe navodila za uporabo sredstva Multihance (gadobenska kislina) v poročilu odbora PRAC o oceni niso bile v celoti izvedene; pravilno besedilo je navedeno v prilogi k temu mnenju.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Podatki o stabilnosti ter študije in vitro in neklinične študije dokazujejo, da linearna kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, (GdCA) sproščajo gadolinij iz molekul ligandov v večji meri kot makrociklična sredstva;
- opravljene so bile meritve gadolinija v možganih, neposredno s študijami, ki dokazujejo povečanje intenzivnosti signala, in posredno s študijami, ki koncentracije gadolinija merijo z masno spektrometrijo, vključno z metodami, ki omogočajo lokalizacijo v možganih (LA-ICP-MS) in razločevanje vrst gadolinija (GPC-MS);
- na podlagi nekliničnih podatkov je bilo ugotovljeno, da imajo zmožnost razširitve v možgane linearna in makrociklična sredstva. Vendar pa se po uporabi linearnih sredstev gadolinij dlje zadrži na merljivih ravneh in se ohrani do enega leta ali dlje;
- čeprav niso bili dokazani neželeni nevrološki učinki, kot so kognitivne motnje ali motnje gibanja, ki naj bi jih povzročilo kopičenje gadolinija v možganih, so podatki o dolgoročni varnosti omejeni. Škodljivi učinki in morebitna interakcija z bolezenskimi procesi so mogoči glede na podatke, ki dokazujejo dekelacijo linearnih sredstev in vivo, in toksičnost nekelatiranega gadolinija, ugotovljeno na podlagi nekliničnih podatkov;
- v nekliničnih in kliničnih študijah so poročali o kopičenju gadolinija tudi v različnih drugih tkivih, vključno z jetri, ledvicami, mišicami, kožo in kostmi. Dokazi jasno kažejo povezavo med možnostjo sproščanja gadolinija iz liganda ter obsegom zadrževanja v teh tkivih in organih;
- linearna sredstva GdCA so povezana z znatnim tveganjem NSF, čeprav se na podlagi spontanega poročanja o neželenih učinkih zdravil zdajšnji ukrepi za zmanjšanje tveganja zdijo učinkoviti;
- opazovalne in intervencijske klinične študije za celovito obravnavanje resnih pomislekov glede morebitnih nevroloških učinkov v razumnem času ne bi bile izvedljive. Vzrok za to so različni mogoči izidi interesov, zahteva za dolgoročno nadaljnje spremljanje in heterogenost populacije bolnikov, ki opravijo MRI;
- odbor CHMP je proučil mogoče ukrepe za zmanjšanje tveganja. Vendar je menil, da omejitev uporabe linearnih sredstev GdCA na nekatere indikacije ali nekatere skupine ne bi bila primerna, saj ne bi bilo mogoče opredeliti specifične skupine bolnikov z manjšim tveganjem za odlaganje v možganih ali varne mejne vrednosti za zadrževanje v možganih. Odbor CHMP je tudi zaključil, da obstajajo praktične težave za učinkovito omejitev števila odmerkov, ki jih bolnik prejme v svojem življenju;
- odbor CHMP je menil, da tveganje, povezano z linearnimi sredstvi GdCA za intravensko uporabo, tj. z gadobensko kislino (pri vseh indikacijah, razen slikanja jeter), gadodiamidom, gadopentetsko kislino in gadoversetamidom, ob upoštevanju celotnega varnostnega profila, vključno z dodatnim morebitnim tveganjem škodljivih učinkov zaradi kopičenja v možganih in drugih tkivih, prevlada nad koristmi;
- odbor CHMP je upošteval, da linearni sredstvi za intravensko uporabo, tj. Multihance (gadobenska kislina) in Primovist (gadoksetna kislina), prehajata v hepatocite, zato sta klinično koristni za slikanje slabo vaskulariziranih jetrnih lezij, zlasti pri slikanju v zapozneli fazi, ki jih s sredstvi, ki ne prehajajo v hepatocite, ni mogoče ustrezno proučiti, ter tako omogočata zgodnje diagnosticiranje morebitnih življenjsko nevarnih bolezni. Zato je menil, da pri slikanju jeter koristi gadobenske kisline in gadoksetne kisline prevladajo nad tveganji, povezanimi s tema izdelkoma;

- odbor CHMP je v zvezi s sredstvom Magnevist (gadopentetska kislina) za intraartikularno injiciranje glede na majhen odmerek, omejeno možnost večkratne izpostavljenosti bolnikov in neobstoj dokazov o kopičenju v možganih, menil, da koristi tega izdelka prevladajo nad njegovimi tveganji.

Splošni zaključek

Odbor CHMP zato meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo gadobutrol, gadotersko kislino, gadoteridol, gadoksetno kislino za intravensko uporabo, gadobensko kislino za intravensko uporabo za indikacijo slikanja jeter ter gadotersko kislino za intraartikularno uporabo in gadopentetsko kislino za intraartikularno uporabo, ugodno, vendar je treba informacije o izdelku spremeniti.

Odbor CHMO zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo gadobutrol, gadotersko kislino, gadoteridol, gadoksetno kislino za intravensko uporabo, gadobensko kislino za intravensko uporabo za indikacijo slikanja jeter ter gadotersko kislino za intraartikularno uporabo in gadopentetsko kislino za intraartikularno uporabo.

Poleg tega meni, da razmerje med koristmi in tveganji zdravil za intravensko uporabo, ki vsebujejo gadodiamid, gadopentetsko kislino in gadoversetamid ni več ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča začasen umik dovoljenj za promet z zdravili za intravensko uporabo, ki vsebujejo gadodiamid, gadopentetsko kislino in gadoversetamid.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravili za intravensko uporabo, ki vsebujejo gadodiamid, gadopentetsko kislino in gadoversetamid, imetnik(i) dovoljenja za promet z zdravilom predloži(jo) dokaze:

- o klinično pomembnih koristih, ki zdaj za opredeljeno populacijo ali indikacijo niso ugotovljene ter prevladajo nad tveganji, povezanimi z izdelkom;
- ali da izdelek (lahko spremenjen ali ne) bistveno ne dekelatira ali ne povzroči zadrževanja gadolinija v tkivih.

Odbor CHMP se nadalje strinja, da bi morali imetniki dovoljenj za promet z zdravili zdravstvene delavce obvestiti v skupnem pismu za zdravstvene delavce, s čimer so se imetniki dovoljenja za promet strinjali.