



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23.11.2017.  
EMA/625317/2017

## EMA u konačnom mišljenju potvrđuje ograničenje primjene linearnih gadolinijskih sredstava prilikom snimanja tijela

U preporukama se navodi zaključak znanstvene ocjene EMA-e u pogledu taloženja gadolinija u mozgu i drugim tkivima

Europska agencija za lijekove (EMA) zaključila je 20. srpnja 2017. svoje ocjenjivanje kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij te je [potvrdila preporuke](#) za ograničenje primjene nekih linearnih gadolinijskih sredstava koja se primjenjuju prilikom snimanja tijela magnetskom rezonancijom i obustavu odobrenja za druga linearna gadolinijska sredstva.

Preporuke, koje je potvrdio Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) EMA-e, slijedile su ocjenjivanje kojim je utvrđeno da nakon primjene gadolinijskih kontrastnih sredstava dolazi do taloženja gadolinija u moždanom tkivu.

Trenutačno ne postoje dokazi da je taloženje gadolinija u mozgu imalo štetne posljedice za bolesnike. Međutim, EMA je preporučila ograničenja i obustave za neka intravenska linearna sredstva kako bi se spriječili svi rizici koji bi mogli biti povezani s taloženjem gadolinija u mozgu.

Intravenska linearna sredstva gadoksetatna kiselina i gadobenatna kiselina smiju se i dalje primjenjivati za snimanje jetre jer se apsorbiraju u jetri i zadovoljavaju važne dijagnostičke potrebe. Nadalje, intraartikularna primjena (u zglob) gadopentetatne kiseline može se i dalje koristiti za snimanje zglobova zbog vrlo niske doze gadolinija koja se primjenjuje u injekcijama u zglob.

Sve druge linearne lijekove za intravensku primjenu (gadodiamid, gadopentetatna kiselina i gadoversetamid) treba obustaviti u EU-u.

Druga skupina gadolinijskih sredstava, poznata pod nazivom makrociklička kontrastna sredstva (gadobutrol, gadoteratna kiselina i gadoteridol), stabilnija su i manje sklona otpuštanju gadolinija od linearnih sredstava. Ti se lijekovi mogu i dalje primjenjivati u njihovim postojećim indikacijama, ali u najnižim dozama koje dostatno pojačavaju prikaz te samo ako snimanje tijela bez pojačanja nije primjereno.

Moguće je ukidanje obustava ili ograničenja primjene linearnih sredstava ako tvrtke obuhvaćene postupkom dostave dokaze o novim koristima u identificiranoj skupini bolesnika koje nadmašuju rizik od taloženja u mozgu ili ako mogu izmijeniti lijekove na način da ne otpuštaju gadolinij u znatnim količinama ili ne dovode do njegova zadržavanja u tkivima.



Znanstvena ocjena EMA-e u pogledu taloženja gadolinija u mozgu i drugim tkivima zaključena je. Konačne preporuke poslane su Europskoj komisiji koja je donijela konačnu, pravno obvezujuću odluku koja se primjenjuje u svim državama članicama EU-a.

Lijek	Vrsta (formulacija)	Preporuka
Artirem/Dotarem ( <i>gadoteratna kiselina</i> )	makrociklički (intravenska primjena)	zadržati
Artirem/Dotarem ( <i>gadoteratna kiselina</i> )	makrociklički (intraartikularna primjena)	zadržati
Gadovist ( <i>gadobutrol</i> )	makrociklički (intravenska primjena)	zadržati
Magnevist ( <i>gadopentetatna kiselina</i> )	linearni (intraartikularna primjena)	zadržati
Magnevist ( <i>gadopentetatna kiselina</i> )	linearni (intravenska primjena)	obustaviti
Multihance ( <i>gadobenatna kiselina</i> )	linearni (intravenska primjena)	ograničiti primjenu na snimanje jetre
Omniscan ( <i>gadodiamid</i> )	linearni (intravenska primjena)	obustaviti
Optimark ( <i>gadoversetamid</i> )	linearni (intravenska primjena)	obustaviti
Primovist ( <i>gadoksetatna kiselina</i> )	linearni (intravenska primjena)	zadržati
Prohance ( <i>gadoterido</i> )	makrociklički (intravenska primjena)	zadržati

### Informacije za bolesnike

- Gadolinijska kontrastna sredstva daju se bolesnicima prilikom snimanja tijela kako bi pomogla u dobivanju jasnog prikaza unutrašnjosti tijela.
- Poznato je da se male količine gadolinija mogu zadržati u mozgu nakon snimanja tim sredstvima, iako trenutačno nema dokaza da te male količine mogu imati štetne posljedice.
- Radi predostrožnosti, liječnici će prekinuti upotrebu nekih kontrastnih sredstava koja se primjenjuju u venu, a druga će primjenjivati samo kad druga sredstva nisu primjerena (npr. za snimanje jetre).
- Gadolinijska kontrastna sredstva ključna su za dijagnosticiranje širokog raspona bolesti koje su opasne po život i onesposobljavajuće.
- Ako vam je potrebno snimanje s pomoću gadolinijskog kontrastnog sredstva kao pomoć u liječenju, vaš će liječnik primijeniti najnižu dozu koja je potrebna za dobivanje jasnog prikaza.
- Imate li pitanja u pogledu snimanja, obratite se svojem liječniku.

## Informacije za zdravstvene radnike

- Taloženje gadolinija u mozgu potvrđeno je masenom spektroskopijom i povećanjem intenziteta signala u tkivu mozga.
- Podatci o stabilnosti, kao i podatci iz *in vitro* i nekliničkih ispitivanja pokazuju da linearna gadolinijska sredstva oslobađaju gadolinij iz molekula liganda u većoj mjeri od makrocikličkih sredstava.
- Nije utvrđena veza između taloženja gadolinija u mozgu pri primjeni bilo kojeg gadolinijskog sredstva i štetnih neuroloških učinaka, na primjer kognitivnih poremećaja ili poremećaja kretanja.
- Odobrenja za stavljanje u promet intravenskih linearnih sredstava gadodiamida i gadoversetamida, kao i intravenske formulacije linearnog kontrastnog sredstva gadopentetatne kiseline, sada su obustavljena u EU-u.
- Dva intravenska linearna sredstva, gadoksetatna kiselina i gadobenatna kiselina, i dalje su dostupna jer se apsorbiraju u jetri, a mogu se upotrebljavati za oslikavanje slabije prokrvljenih lezija na jetri koje se ne mogu na odgovarajući način ispitati drugim sredstvima, osobito prilikom oslikavanja u zakašnjoj fazi.
- Intraartikularne formulacije linearnog kontrastnog sredstva gadopentetatne kiseline i dalje će biti dostupne zbog vrlo niske doze gadolinija koja je potrebna za takva oslikavanja.
- Također ostaju dostupna sva makrociklička sredstva koja su ocijenjena – gadobutrol, gadoteratna kiselina i gadoteridol.
- Zdravstveni radnici trebaju primjenjivati gadolinijska kontrastna sredstva samo ako se snimanjem bez pojačanja ne mogu dobiti ključne dijagnostičke informacije.
- Zdravstveni radnici trebaju uvijek primjenjivati najnižu dozu koja omogućava dostatno pojačanje za postavljanje dijagnoze.
- Sukladno tome, provodi se ažuriranje informacija o lijeku za gadolinijska kontrastna sredstva koja ostaju na tržištu EU-a.
- Zdravstveni radnici u EU-u primit će dopis s informacijama o ocjenjivanju gadolinijskih kontrastnih sredstava koje je provela EMA.

---

## Više o lijekovima

Gadolinijska kontrastna sredstva primjenjuju se kao pojačivači kontrasta kako bi se poboljšala kvaliteta prikaza magnetskom rezonancijom. Takva snimanja tijela počivaju na magnetskim poljima koja proizvode molekule vode u tijelu. Nakon ubrizgavanja lijeka, dolazi do interakcije gadolinija i molekula vode. Kao posljedica ove interakcije molekule vode daju jači signal, što pomaže u dobivanju jasnijeg prikaza.

Ocjenjivanje je obuhvatilo sredstva koja sadrže sljedeće djelatne tvari: gadobenatnu kiselinu, gadobutrol, gadodiamid, gadopentetatnu kiselinu, gadoteratnu kiselinu, gadoteridol, gadoversetamid i gadoksetatnu kiselinu.

Većina kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij odobrena su u EU-u na nacionalnoj razini. OptiMARK (gadoversetamid) jedino je gadolinijsko kontrastno sredstvo koje je putem EMA-e odobreno u EU-u centraliziranim postupkom.

### **Više o postupku**

Ocjenjivanje gadolinijskih kontrastnih sredstava započeto je 17. ožujka 2016. na zahtjev Europske komisije, u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za liječenje ljudi, koji je u ožujku 2017. donio niz preporuka.

Nakon zaprimanja zahtjeva tvrtki obuhvaćenih postupkom, PRAC je ponovno razmotrio svoju prvotnu preporuku. Konačne preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio konačno mišljenje Agencije.

U završnoj fazi postupka ocjene, Europska komisija donijela je pravno obvezujuće odluke koje se primjenjuju u svim državama članicama EU-a. Datum odluke Komisije: 23.11.2017.