

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

U skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ, CHMP razmotrio je PRAC-ovu preporuku donesenu 6. srpnja 2017.

### *Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a*

#### Kontekst

Gadolinij koji sadrži kontrastna sredstva (GdCA-ovi) složeni je spoj paramagnetskog gadolinija (III) s različitim vrstama organskih kelatora. Koriste se za povećanje kontrasta pri snimanju magnetskom rezonancijom (MRI) i pri magnetskoj angiografiji (MRA). GdCA-ovi razlikuju se prema svojoj strukturi: linearna (gadodiamid, gadopentetična kiselina, gadobenska kiselina, gadoksetična kiselina, gadoversetamid) ili makrociklička (gadoteridol, gadobutrol, gadoterična kiselina) te prema ukupnom naponu formiranog kompleksa (ionskog ili neionskog).

U prethodnom upućivanju na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ koje je dovršeno 2010., Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zaključio je da je uporaba GdCA-ova povezana s rizikom od nefrogene sistemske fibroze (NSF), ozbiljnog sindroma opasnog po život koji uključuje fibrozu kože, zglobova i unutarnjih organa u bolesnika s oštećenjem bubrega. CHMP je zaključio da se rizik od NSF-a razlikuje ovisno o različitim kontrastnim sredstvima koja sadržavaju gadolinij. Stoga se GdCA-ovi kategoriziraju u tri rizične skupine u odnosu na NSF (visokorizičnu, srednjerizičnu i niskorizičnu).

Od dovršetka upućivanja objavljeno je nekoliko ispitivanja na ljudima i životinjama koji pokazuju taloženje gadolinija nakon primjene GdCA-ova u tkivima kao što su jetra, bubrezi, mišići, koža i kosti. Štoviše, nedavne objave ukazuju na to da se gadolinij taloži i u mozgu.

U okviru postupka PSUSA, PRAC je u siječnju 2016. pregledao svu dostupnu literaturu i podatke povezane s taloženjem gadolinija u mozgu i preporučio uklanjanje izjava iz informacija o lijeku za sve GdCA-ove o tome da lijek ne prelazi netaknutu krvno-moždanu barijeru. Od nositelja odobrenja zatraženo je i da ažuriraju sigurnosne specifikacije u planovima za upravljanje rizikom za te lijekove kako bi se prikazala navedena otkrića. Međutim, PRAC smatra da je potrebno dodatno istražiti podatke o taloženju u mozgu i kliničke posljedice tog taloženja u odgovarajućem okviru, što zahtijeva pregled na razini EU-a.

Dana 9. ožujka 2016. Europska komisija pokrenula je upućivanje na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ, što je proizašlo iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka gore navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže gadolinij i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili uskratiti.

PRAC je u obzir uzeo sve dostupne podatke povezane sa sigurnošću i djelotvornošću lijekova koji sadržavaju gadodiamid, gadopentetičnu kiselinu, gadobensku kiselinu, gadoksetičnu kiselinu, gadoteridol, gadobutrol, gadoteričnu kiselinu i gadoversetamid u okviru postupka na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ.

#### Koristi

Koristi GdCA-ova pokazane su na temelju njihove sposobnosti poboljšavanja kvalitete MRI snimki u usporedbi s MRI snimkama koje nisu poboljšane. Na taj način GdCA-ovi poboljšavaju dijagnostičku izvedbu takvih snimki i olakšavaju otkrivanje bolesti, određivanje prognoze i upravljanje bolesnikom kako bi se ostvario određeni klinički ishod. To poboljšanje kontrasta pokazalo važnim za vizualizaciju

anatomije, fiziologije i funkcionalnosti različitih dijelova tijela i unutarnjih organa u okviru dijagnostike u kojoj se istražuje cijeli niz bolesti, uključujući rak, upalne bolesti i degenerativna stanja.

Odobrene indikacije za GdCA-ove općenite su i odnose se na skeniranje/snimanje cijelog tijela i svih organa, uz iznimku GdCA-ova s ciljanim indikacijama povezanim s određenim fizikalno-kemijskim svojstvima koja omogućuju poboljšanje određenih značajki.

Za snimanje jetre neki GdCA-ovi omogućuju snimanje u odgođenoj fazi. Postoje dvije faze poboljšanja snimanja jetre magnetskom rezonancijom pomoću GdCA-ova:

- dinamična faza u kojoj svi odobreni GdCA-ovi mogu poboljšati snimanje jetre,
- odgođena faza koja se oslanja na selektivni unos GdCA-ova putem hepatocita, što dovodi do poboljšanja i vizualizacije normalnog parenhima jetre, istovremeno poboljšavajući razgraničenje i detekciju lezija kao što su ciste i hepatocelularni karcinomi.

Dokazano je da dva linearna GdCA-a, gadoksetičnu kiselinu i gadobensku kiselinu, unose hepatociti te su jedina sredstva specifična za jetru koja omogućuju snimanje jetre i u dinamičnoj i odgođenoj fazi. To je klinički važna korist jer omogućuju poboljšanje snimanja jetre u dinamičnoj fazi za lezije jetre s visokom vaskularizacijom te za otkrivanje lezija koje su vidljive samo u odgođenoj fazi.

Gadoksetična kiselina ima značajan unos u jetri, primjenjuje se mala doza (0,025 mmol/kg tjelesne mase), a snimanje u odgođenoj fazi kratko traje (20 min). Dokazana je klinička korist pri snimanju jetre. Stoga se smatra da gadoksetična kiselina donosi dodatnu korist za upravljanje bolesnikom jer se izlaganje gadoliniju smanjuje primjenom male doze, značajnim unosom u jetru i kratkim vremenom snimanja u odgođenoj fazi.

Gadobenska kiselina također je pokazala kliničku korist za jetru, njezin unos u jetru manjeg je razmjera, potrebna je veća doza (0,05 mmol/kg tjelesne mase) i dugo snimanje do nastupanja odgođene faze (40 minuta).

Nadalje, dva GdCA proizvoda, gadopentetična kiselina i gadoterična kiselina ovlaštena su kao formulacije za intraartikularnu primjenu za MR artrografiju te mogu poboljšati vidljivost određenih lezija. Primjenjuju se pri niskim koncentracijama, za približno 200 jedinica manje u odnosu na intravensku primjenu GdCA proizvoda. Potencijal bolesnika za primanje većeg broja ponovljenih izlaganja manji je za indikaciju magnetske artrografije nego za indikacije za intravensku primjenu proizvoda.

## **Rizici**

### ***Neklinički podaci***

#### **Toksičnost nekeliranog gadolinija**

Neklinička ispitivanja pokazala su da je nekelirani gadolinij toksičan te ima učinke kao što su stanična nekroza, fibroza i lezije povezane s taloženjem minerala. *In vitro* ispitivanje na neuronima štakora pokazalo je citotoksičnost uzrokovanu gadolinijem putem oksidacijske ozljede. Nadalje, toksičnost je primijećena kod GdCA-ova u drugim organima, kao što su bubrezi (uzrokuje NSF) i koža (uzrokuje oštećenja kože). Smatra se da je povezana s ispuštanjem gadolinija iz kelata.

#### **Taloženje gadolinija u mozgu**

Trenutačno postoji niz dokaza u literaturi koji pokazuje da se gadolinij taloži u mozgu. Postoji nekoliko publikacija temeljenih na modelima štakorima koje pokazuju poboljšanje T1 signala u dubokim cerebelarnim jezgrama (DCN) koje su ekvivalentne dentatnoj jezgri (DN) u ljudi nakon primjene

linearnih sredstava. Poboljšanje nakon primjene gadobenata dimeglumina (Multihance) ili gadopentetata dimeglumina (Magnevist) činilo se progresivnije u usporedbi s gadodiamidom. Takvo poboljšanje nije primijećeno pri primjeni gadoterata meglumina (Dotarem).

Dodatnim ispitivanjima pokušalo se karakterizirati i kvantificirati taloženje gadolinija u mozgu. U ispitivanjima na štakorima, ostaci gadolinija u mozgu štakora nakon ponovljene primjene linearnih GdCA-ova pronađeni su u najmanje 3 različita oblika – topive male molekule, vjerojatno netaknuti GdCA, topive makromolekule i u najvećoj mjeri oblik koji nije topiv. Topivi djelići u mozgu životinja koje su primale linearna sredstva sadržavali su udio makromolekula; makromolekule vezane za gadolinij nisu pronađene u mozgu životinja koje su primale makrociklička sredstva. Najveća količina gadolinija pronađena u moždanom tkivu štakora bila je nakon primjene gadodiamida, zatim gadobenata te na kraju gadopentetata.

Ispitivanje na štakorima potvrdilo je i da je razina gadolinija u mozgu ovisno o dozi linearnih sredstava vjerojatno povezana s ukupnom dozom, a ne jednom velikom ili više malih doza.

Podaci iz nekliničkih ispitivanja elektronske mikroskopije (EM) moždanog tkiva dokazali su vlaknaste guste naslage gadolinija u područjima na kojima je primijećen T1 hiperintenzitet nakon primjene doze gadodiamida.

Neklinički dokazi također pokazuju potencijal otpuštanja gadolinija iz kelirajućeg liganda u mozgu nakon primjene linearnih GdCA-ova; potencijal otpuštanja iz kelirajućeg liganda nije primijećen kod makrocikličkih GdCA-ova. Očekuje se da će gadolinij vezan za molekule imati veći relaksivitet te da će moći generirati T1-ponderirani signal pri niskim koncentracijama.

Precizni molekularni oblici topivog gadolinija koji se veže za makromolekule nisu poznati, ali vjerojatno se makromolekule vežu za nekelacijski gadolinij<sup>3+</sup> ion.

Pri primjeni linearnih sredstava očekuje se veća mogućnost otpuštanja gadolinija u mozak jer imaju manju kinetičku i termodinamičku stabilnost te stoga postoji veća vjerojatnost da će otpustiti gadolinij u okolno tkivo. Razumno je pretpostaviti da se gadolinij može dekelirati iz linearnih GdCA-ova i vezati za makromolekule u ljudskom mozgu na način sličan onom koji je primijećen u mozgu glodavaca.

### **Vrijeme zadržavanja gadolinija u mozgu**

Za linearna sredstva koja su ocjenjivana u nekliničkim ispitivanjima, pokazano je da intenzitet T1 signala za DCN traje najmanje 1 godinu bez smanjenja intenziteta. Ispitivanja ponovljene toksičnosti gadodiamida pokazala su da su apsolutno niske razine gadolinija u mozgu primijećene 1 tjedan nakon primjene doze. Razine su ostale na niskoj razini pri razdoblju od 20 tjedana te do 50 tjedna nisu primijećena dodatna smanjenja, što znači da zadržavanje gadolinija u mozgu može biti dugoročno, bez dokaza o povlačenju do 1 godine. Prisutnost gadolinija u mozgu nakon posljednje primjene drugih linearnih sredstava, gadopentetične kiseline i gadobenske kiseline također je ostala na istoj razini nakon određenog razdoblja.

Kod makrocikličkih sredstava primijećeno je samo prolazno povećanje intenziteta T1 signala i koncentracija gadolinija (mjereno po ICP-MS-u<sup>1</sup> bez utvrđivanja razlike molekularnog oblika gadolinija). Drugo ispitivanje pokazalo je da su razine gadolinija u mozgu nakon jedne godine od primjene gadoterične kiseline, makrocikličkog sredstva, za više od 30 jedinica manje u usporedbi s gadodiamidom (linearno sredstvo).

Drugo ispitivanje pokazalo je da primjena linearnih GdCA-ova, gadodiamida i gadobenske kiseline, izravno u cerebrospinalnu tekućinu (CSF) dovodi do povećanja intenziteta signala u DCN-u u štakora 5

---

<sup>1</sup> ICP-MS: masena spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom

tjedana nakon primjene. Makrocikličko sredstvo gadobutrol nije pokazalo prekomjernu osjetljivost nakon tog vremenskog razdoblja.

Stoga podaci pokazuju da se linearna sredstva talože u mozgu u kojem se zadržavaju do jedne godine ili duže. Čini se da podaci pokazuju da se makrociklička sredstva također talože u mozgu, ali razina gadolinija samo se malo povećava i rano se povlači.

### **Klinički podaci**

#### **Taloženje u mozgu**

Poboljšanje DN-a i globus pallidusa (GP) na snimkama koje nisu poboljšane nakon prethodne uporabe linearnih GdCA-ova primijećeno je u više ispitivanja na životinjama. Brojna ispitivanja pokazala su vezu između broja izlaganja linearnim GdCA-ovima i promjene u intenzitetu signala. Ova veza dodatno podupire tumačenja ispitivanja magnetske rezonancije (MRI) koja smatraju da je taloženje gadolinija u mozgu uzročno povezano s izlaganjem GdCA-ovima.

Poboljšanje T1 signala dokumentirano je u nekoliko nekliničkih, kao i kliničkih ispitivanja, što dokazuje da su podaci dosljedni kod miševa, štakora i ljudi. To potvrđuje valjanost otkrića u pogledu povećanja intenziteta signala.

Postoje i nedavna MRI ispitivanja koja bilježe povećanje intenziteta signala u mozgu povezano s makrocikličkim GdCA-ovima, što ukazuje na to da i ta sredstva mogu taložiti gadolinij u mozgu. Međutim, ta ispitivanja imaju značajna ograničenja (npr. ispitivanja ne mogu isključiti izlaganje linearnim GdCA-ovima prije početka ispitivanja) te se stoga ne može utvrditi uzročna veza s makrocikličkim sredstvima.

Podaci u *post mortem* uzorcima tkiva pokazuju da je najveća koncentracija gadolinija u mozgu primijećena u bolesnika koji su nekoliko puta bili izloženi gadodiamidu, što dokazuje da je broj primljenih doza utjecao na taloženje gadolinija. U ispitivanju je također utvrđeno da su promjene u intenzitetu signala snažno povezane s količinom gadolinija primijećenog putem tehnike ICP-MS.

Dugoročne kliničke posljedice takvog zadržavanja gadolinija trenutačno nisu poznate. Iako još nije pokazano da taloženje gadolinija u mozgu ima štetne neurološke učinke, podaci o dugoročnoj sigurnosti ograničeni su. Štetni učinci i moguća interakcija s bolestima vjerojatni su u pogledu podataka o stabilnosti koji ukazuju na dekeliranje linearnih sredstava *in vivo* i poznatu toksičnost nekeliranog gadolinija. Na temelju znanja o funkciji zahvaćenih područja mozga (uključujući DN i GP), u štetne učinke treba uvrstiti učinke na fine motoričke vještine ili kognitivno oštećenje, posebno u bolesnika s trajnom neurološkom bolesti koja može prikriti te događaje. Ti učinci mogu biti odgođeni i suptilni.

Štoviše, postoji zabrinutost da bi taloženje gadolinija moglo pogoršati postojeće upalne bolesti jer je primijećeno taloženje u upaljenim lezijama. Klinički stručnjaci raspravili su o ovoj temi na *ad hoc* sastanku stručne skupine. Potvrđena je moguća veza, ali još nije pokazana. Stručnjaci su izjavili i da se štetne kliničke posljedice vjerojatno mogu povezati sa zadržavanjem gadolinija u mozgu.

Postoji zabrinutost da bi se gadolinij koji se taloži u određenim tkivima, posebno u kosti, mogao otpustiti u kasnijoj fazi, na primjer tijekom opadanja gustoće kostiju tijekom starenja ili trudnoće/dojenja, pri čemu bi bolesnici bili izloženi daljnjoj distribuciji gadolinija u sustavu.

#### **Utjecaj oštećenja bubrega**

Glavni put izlučivanja GdCA sredstava su bubrezi, a produljeno vrijeme izlučivanja zbog teškog oštećenja bubrežne funkcije moglo bi teoretski povećati mogućnost taloženja u moždanom tkivu.

Dostupni podaci o ljudima podupiru zaključak da iako oštećena bubrežna funkcija nije obvezno preduvjet za povećanje hiperintenziteta signala u mozgu, oštećena bubrežna funkcija povećava količinu taloženja u mozgu i hiperintenzitet signala.

Poznato je da oštećenje bubrega povećava dugoročno zadržavanje gadolinija u štakora u skladu s vjerojatnošću kojom GdCA-ovi ispuštaju gadolinij *in vivo*. Ponovljena primjena gadodiamida u štakora s oštećenjem bubrega povezana je s povećanjem T1 hipersignala u dubokom cerebralnom nukleusu u odnosu na kontrole štakora s normalnom bubrežnom funkcijom.

Stoga se može zaključiti da oštećenje bubrega nije preduvjet za taloženje gadolinija, ali može povećati količinu gadolinija koji se taloži na mozgu.

### **Drugi sigurnosni aspekti**

#### **Nefrogena sistemska fibroza (NSF)**

Otpuštanje gadolinija u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega može dovesti do nefrogene sistemske fibroze (NSF), ozbiljnog sindroma opasnog za život koji uključuje fibrozu kože, zglobova i unutarnjih organa. Svi GdCA-ovi u određenoj se mjeri izlučuju kroz bubrege, od 50 % za gadoksetičnu kiselinu do 100 % za ostala sredstva iz tog razreda. Izlučivanje GdCA-ova stoga je smanjeno u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom. Produljeno vrijeme izlučivanja u bolesnika s oštećenjem bubrega i otpuštanje gadolinija iz GdCA-ova glavni su čimbenici koji doprinose razvoju NSF-a.

Lijekovi koji sadržavaju gadolinij razvrstani su u kategoriju rizika za NSF. Upozorenja i ograničenja za primjenu lijekova koji imaju veći rizik od NSF-a u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom navedena su u informacijama o lijeku, uključujući kontraindikaciju lijekova s visokim rizikom od NSF-a u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili akutnom ozljedom bubrega (AKI) te njihovu zamjenu lijekovima s niskim rizikom.

Linearni GdCA-ovi povezuju se sa značajnim rizikom od NSF-a. Čini se da su provedene mjere za smanjenje rizika djelotvorne na temelju godišnjih ocjena izvješća o pojedinačnom slučaju.

#### **Preosjetljivost**

Preosjetljivost ili anafilaktičke reakcije nakon primjene GdCA-ova mogu se pokazati kao niz kliničkih znakova i simptoma. Mnogi od njih uobičajeni su, ali obično to nisu ozbiljne reakcije, na primjer osip, urtikarija i crvenilo kože. Apsolutna stopa reakcija preosjetljivosti nakon primjene GdCA-ova niska je i iznosi približno 0,01 % do 0,001 % u svim ispitivanjima u kojima se ispitivala stopa reakcija preosjetljivosti. Većina tih reakcija nije ozbiljna, pri čemu vrlo mali postotak bolesnika doživi teške reakcije preosjetljivosti. Ne postoje jaki dokazi o pravoj razlici u stopi reakcija preosjetljivosti ili drugih akutnih reakcija povezanih s GdCA-ovima ili razlici u stopi ADR-ova sa smrtnim ishodom u cijelom razredu.

#### **Plakovi povezani s gadolinijem**

Prijavljeni su plakovi povezani s gadolinijem sa skleroznim tijelima na histologiji nakon primjene kontrastnih sredstava koji sadrže gadolinij u bolesnika koji nemaju drugih simptoma ili znakova nefrogene sistemske fibroze.

## ***Izvedivost kliničkih ispitivanja***

PRAC razmatra provedbu kliničkih ispitivanja kako bi se u potpunosti riješile zabrinutosti u pogledu vjerojatnih neuroloških učinaka. Smatra se da takva ispitivanja neće biti provediva u pogledu heterogenosti populacije bolesnika koji se podvrgavaju magnetnoj rezonanciji.

Promatračka klinička ispitivanja imat će ograničenja jer se mjerenje štetnih kognitivnih ili motoričkih neuroloških ishoda možda neće zabilježiti u okviru standardnih metoda ili mjerenja neće biti rutinska. Stoga možda neće biti ni pouzdana ni valjana.

Intervencijska klinička ispitivanja koja uspoređuju razne lijekove mogla bi se smatrati neetičnima.

Dizajn bilo kojeg budućeg ispitivanja dugoročne sigurnosti GdCA-ova u bolesnika zahtijeva da veliki broj bolesnika ima dovoljno vještina za otkrivanje malih štetnih učinaka na kognitivne (kognitivni poremećaji) ili fizičke sposobnosti (fine motoričke vještine). Nije vjerojatno da će takva dugoročna ispitivanja biti provediva u razumnom vremenskom roku.

## ***Mjere za smanjivanje rizika***

Kako bi se smanjio rizik od taloženja gadolinija u mozgu i moguće štete povezane s linearnim GdCA-ovima, PRAC je razmotrio opcije mjera za smanjenje rizika, kao što su upozorenja u sažetku opisa svojstava lijeka, kontraindikacije te druge dodatne mjere za smanjenje rizika.

Na temelju dostupnih podataka, nije moguće utvrditi određenu skupinu bolesnika koja neće doživjeti taloženje gadolinija u mozgu, budući da se taloženje gadolinija u mozgu očekuje i u djece i odraslih. PRAC nije mogao ni definirati sigurnu graničnu razinu za izlaganje gadoliniju i taloženje gadolinija u mozgu ni definirati vremensko razdoblje u kojem će se mogući štetni učinak pokazati.

Stoga PRAC smatra da ograničenje uporabe linearnih GdCA-ova na određene indikacije ili na određene skupine bolesnika ne bi bilo opravdano i da bi bolesnici i dalje bili izloženi riziku od taloženja gadolinija u mozgu te da mjere za smanjenje rizika kao što su upozorenja u sažetku opisa svojstava lijeka ili druge kontraindikacije ne bi ograničile izloženost linearnim GdCA-ovima jer nije utvrđena sigurna razina za taloženje gadolinija u mozgu.

PRAC je također razmotrio ograničavanje broja doza za bolesnike te je zaključio da postoje praktične poteškoće za ograničavanje broja doza jer nije moguće utvrditi koje su kontrastno sredstvo bolesnici prethodno primali te ne bi bilo moguće osigurati djelotvorno ograničavanje broja doza koji bolesnik primi tijekom cijelog života.

## **Omjer koristi/rizika**

### *Intravenska linearna kontrastna sredstva koja sadržavaju gadolinij*

Uzimajući u obzir (a) dokaz koji govori da linearni GdCA-ovi otpuštaju gadolinij iz kelacijskih molekula liganda zbog niske kinetičke i termodinamičke stabilnosti; (b) poznatu toksičnost nekelacijskog gadolinija; (c) podatke koji pokazuju sposobnost linearnih GdCA-ova da se distribuiraju i talože u mozgu; (d) činjenicu da se linearna sredstva zadržavaju u mozgu jednu godinu ili duže; i (e) taloženje u drugim tkivima uz povezanu štetu; PRAC smatra da postoje razumne i ozbiljne zabrinutosti u pogledu neurološkog oštećenja uzrokovanog taloženjem gadolinija u mozgu. U pogledu zahvaćenih područja mozga (uključujući DN i GP), u moguće neurološke učinke treba uvrstiti učinke na fine motoričke vještine ili kognitivno oštećenje, posebno u bolesnika s trajnom neurološkom bolesti koja može prikriti te događaje.

Kako bi se riješile ozbiljne zabrinutosti u vezi s mogućim neurološkim učincima, PRAC je razmotrio provedivost sigurnosnih kliničkih ispitivanja, i promatračkih i intervencijskih, te je zaključio da takva ispitivanja nisu provediva u razumnom vremenskom razdoblju.

Štoviše, budući da nije bilo moguće utvrditi skupinu bolesnika s manjim rizikom od taloženja u mozgu ili sigurnu razinu za zadržavanje gadolinija u mozgu, ograničenje uporabe linearnih GdCA-ova na određene indikacije ili određene skupine bolesnika smatra se neprimjerenim. I ograničenje broja doza koje se primjenjuju tijekom cijelog života bolesnika nije praktično te stoga neće biti djelotvorno.

Uzimajući u obzir ozbiljne zabrinutosti u pogledu moguće štete za neurološki sustav, taloženja u drugim tkivima i moguće rizike od taloženja, kao i već utvrđene rizike povezane s uporabom linearnih GdCA-ova (uključujući značajan rizik od NSF-a i plakova povezanih s gadolinijem), PRAC smatra da korist poboljšavanja snimki magnetske rezonancije ne nadmašuje poznate i moguće rizike tih proizvoda.

PRAC je također razmotrio dva linearna GdCA-a, gadoksetičnu kiselinu i gadobensku kiselinu u indikaciji snimanja jetre. Ti proizvodi unose se u hepatocite te uz dinamičnu fazu snimanja omogućuju i odgođenu fazu snimanja za lezije na jetri s visokom vaskularizacijom, kao i otkrivanje lezija koje su vidljive samo u odgođenoj fazi.

Dostupna ispitivanja gadobenske kiseline ne pokazuju razlike u relaksivitetu, kvaliteti slike i tehničkoj izvedbi. Gadobenska kiselina unosi se u jetru. Međutim, uzimajući u obzir razmjer unosa u jetru, potrebnu visoku dozu (0,05 mmol/kg tjelesne mase) i vrijeme potrebno za nastupanje odgođene faze snimanja (40 minuta), PRAC smatra da korist lijekova koji sadržavaju gadobensku kiselinu za sve odobrene indikacije, uključujući snimanje jetre, ne nadmašuje moguće i utvrđene rizike povezane s uporabom tog lijeka.

U pogledu linearnog sredstva gadoksetične kiseline koja je pokazala kliničku korist pri snimanju jetre, uzimajući u obzir značajan unos u jetru, primjenu u niskoj dozi (0,025 mmol/kg tjelesne mase) i kratko vrijeme do odgođene faze snimanja (20 minuta), PRAC smatra da pruža dodatnu korist za upravljanje bolesnikom koji se izlaže gadoliniju jer se to izlaganje smanjuje primjenom niske doze i kratkim vremenom do odgođene faze. Stoga koristi gadoksetične kiseline nadmašuju rizike.

#### *Makrociklički GdCA-ovi*

Makrociklički GdCA-ovi imaju vrlo malen potencijal za zadržavanje gadolinija u tkivima, vrlo su stabilni i imaju malen rizik od dekelacije. Iako je primijećeno kratkoročno taloženje u pogledu povećanja intenziteta T1w signala i izmjerenog gadolinija u mozgu (vjerojatno u obliku netaknute GdCA molekule) nakon primjene tih sredstava, nije primijećeno dugotrajno zadržavanje u mozgu. PRAC smatra da se rizikom povezanim s tim lijekovima može upravljati putem ograničenja uporabe, primjenom najmanje doze koja pruža dovoljno poboljšanje u dijagnostičke svrhe i odgovarajućih upozorenja u informacijama o lijeku kako bi se smanjila mogućnost taloženja gadolinija u mozgu, drugim organima i tkivima.

Nadalje, makrociklička sredstva povezana su s niskim rizikom od NSF-a.

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, PRAC smatra da koristi makrocikličkih sredstava nadmašuju rizike povezane s njima.

#### *Intraartikularni GdCA lijekovi*

Intraartikularni lijekovi koji sadrže gadopentetičnu kiselinu i gadoteričnu kiselinu primjenjuju se u vrlo malim dozama i predstavljaju nizak rizik od taloženja u tkivu. Nadalje, ponovljena uporaba tih lijekova nije vjerojatna. Stoga PRAC smatra da koristi tih lijekova nadmašuju s njima povezane rizike.



## Postupak ponovne ocjene

Nakon donošenja preporuke PRAC-a tijekom sastanka u ožujku 2017., dva nositelja odobrenja za stavljanje u promet (Bracco i GE Healthcare) izrazila su neslaganje s početnom preporukom PRAC-a.

PRAC je potvrdio da je razmotrio sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja u kontekstu početnog postupka upućivanja. Neovisno o tome i uzimajući u obzir detaljne razloge koje su naveli nositelji odobrenja za stavljanje u promet, PRAC je proveo novu ocjenu dostupnih podataka u kontekstu ponovne ocjene.

## Zaključci PRAC-a o razlozima za ponovnu ocjenu

PRAC je razmotrio detaljne razloge koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje u promet u okviru ovog postupka ponovne ocjene te znanstvene podatke koji potkrepljuju te razloge.

### Taloženje gadolinija u mozgu

U pogledu tvrdnje da se gotovo nijedan oblik gadolinija ne oslobađa iz gadodiamida u tijelu, PRAC je utvrdio da se pri 37 °C u ljudskom serumu gadolinij brzo razdvaja od svojeg *in vitro* kelatora (Frenzel i dr. 2008.). PRAC smatra da je malo vjerojatno da je otpuštanje gadolinija iz gadodiamida sporije *in vivo* nego *in vitro*. Da bi stabilnost bila veća *in vivo* nego *in vitro* potrebna je pojava sredstava za stabilizaciju *in vivo*, ali nositelj odobrenja nije podnio uvjerljive dokaze koji potvrđuju povećanje stabilnosti gadolinijevog kompleksa u tijelu.

Mnogi pripravci, pogotovo linearna kontrastna sredstva koja se temelje na gadoliniju sadržavaju višak slobodnih kelatora radi brzog hvatanja oslobođenog gadolinija. To jasno pokazuje da je moguća dekelacija u tijelu poznati fenomen. U tijelu se može dogoditi spontano otpuštanje gadolinija iz kelatora, nadmetanje gadolinija s drugim metalima (npr. u područjima mozga koja su bogata metalima) i nadmetanje kelatora s drugim kelatorima (npr. makromolekule). Kao metali koji mogu osloboditi gadolinij posebno se navode cink, bakar i željezo (Frenzel i dr., 2008.); glikosaminoglikani poput heparina mogu vezati gadolinij i tako ga ukloniti iz farmakološkog kelatora. Ti se učinci mogu oponašati *in vitro* te će dodatno smanjiti stabilnost GdCA kompleksa *in vivo*.

U pogledu valjanosti *ex-vivo* distribucijskog ispitivanja koje su proveli Frenzel i dr. (2017.), PRAC je utvrdio da ispitivanje ne objašnjava u kojem se točno obliku kontrastna sredstva koja se temelje na gadoliniju pohranjuju u tijelu, međutim PRAC smatra da ispitivanje potvrđuje, u skladu s drugim ispitivanjima, da linearni kelatori dovode do veće količine pohranjenog gadolinija te da postoji razlika između linearnih i makrocikličkih kelatora u pogledu vezanja na netopive makromolekule. Stoga slabo vezanje linearnih kelatora za gadolinij postaje očito u raznim eksperimentima (uključujući Port i dr., 2009.; Sieber i dr., 2008.). Zbog toga je malo vjerojatno da je kompleks potpuno stabilan *in vivo*.

U pogledu tvrdnji nositelja odobrenja za stavljanje u promet da linearni GdCA-ovi ne uzrokuju istaknutije zadržavanje gadolinija i ne otpuštaju se sporije iz moždanog tkiva u usporedbi s makrocikličkim GdCa-ovima, PRAC smatra da ispitivanje McDonalda i dr. (2017.) koje potvrđuje preosjetljivost T1 signala u bočnom dentatnom nukleusu štakora 1 tjedan nakon primjene makrocikličkih sredstava (Gadovist i Prohance) ima nekoliko nedostataka:

- Otkriven je samo maleni signal u području mozga za koje su McDonald i dr. pretpostavili da je dentatni nukleus (DN), ali taj dokaz nije uvjerljiv nakon pregleda prikazanih brojki.
- Oblik i veličina T1 signala znatno se razlikuje od oblika signala prijavljenog u dvije nedavne publikacije (Jost i dr., 2016. i Robert i dr., 2015.) te nije potpuno jasno odgovara li područje poboljšanog signala zaista DN-u ili drugim područjima u mozgu.

- Zadržavanje gadolinija ispitivano je poprilično rano (jedan tjedan) nakon prekida liječenja tako da otkriveni gadolinij možda ne predstavlja dugoročni oblik pohrane. Smith i dr. (2017.) opisali su da se pohranjeni gadolinij smanjuje nakon jednog tjedna tako da očito postoji prijelazno pohranjeni materijal koji se razlikuje od materijala koji se dugoročno zadržava.
- Poprilično visoka i iznimno promjenjiva razina gadolinija u tkivu životinja koje su primale fiziološku otopinu. Sve životinje trebale su dobiti vodu iz istog izvora
- Štoviše, gusti talog u raznim tkivima primijećen je nakon primjene GdCA-a putem prijenosne elektronske mikroskopije (TEM). Smatra se da se radi o talogu gadolinija. Nije potpuno jasno koliko je pouzdana metoda određivanje količine gadolinija u tkivu.
- Visoke razine gadolinija s visokom pojedinačnom promjenjivosti primijećene su u pretragama sa fiziološkom otopinom. Autori nisu mogli pružiti razumno objašnjenje za to. Valja napomenuti da su McDonald i dr. (2017.) prijavili vrlo malo taloženje gadolinija. Međutim, opisali su TEM otkrića elektronski gustih kvržica u tkivima životinja liječenih lijekom ProHance. Najprije su mislili da se radi o talogu gadolinija jer su tako izgledale. No dodatna analiza nije otkrila gadolinij u tkivu tako da se pretpostavlja da su razine gadolinija u tkivu niske. Nije dalje ispitivano kakve su to guste strukture. Štoviše, standardno odstupanje od sadržaja gadolinija u mozgu bilo je iznimno visoko za Gadovist. Ta zapažanja ostavljaju mogućnost da je metoda koja je korištena za utvrđivanje gadolinija nepouzdana u određenim okolnostima.

Uz te nesigurnosti, zaključke o različitom ili sličnom ponašanju različitih kontrastnih sredstava koje su ispitivali McDonald i dr. nije moguće donijeti.

PRAC je napomenuo i da su McDonald i dr. ispitivali velike doze GdCA-ova (20 x 2,5 mmol) te da je trajanje ispitivanja usporedivo kratko (npr. ukupan broj ispitanih doza u ispitivanju Frenzela i dr. iz 2017. bio je upola manji od onoga u ispitivanju McDonalda i dr. (10 x 2,5 mmol). Vremensko razdoblje do zadnjeg uzorkovanja tkiva u ispitivanju Frenzela i dr. iz 2017. bilo je 24 dana, au ispitivanju McDonalda iz 2017. iznosilo 7 dana).

Stoga PRAC smatra da McDonaldovo ispitivanje ne može promijeniti prethodne zaključke te je napomenuo da je to mišljenje poduprla *ad hoc* stručna skupina na sastanku održanom 19. lipnja.

Nadalje, niske koncentracije linearnih gadolinijskih sredstava, kao i makrocikličkih sredstava primijećene su u nekliničkim i kliničkim ispitivanjima putem masene spektrometrije. U nekliničkim ispitivanjima (Robert i dr. 2016. Lohrke i dr. 2015. Lohrke i dr. 2016. Kartamihardja i dr. 2016.a; Kartamihardja i dr. 2016.b; Smith i dr. 2017.; Rasschaert i dr. 2016.; neobjavljena ispitivanja nositelja odobrenja za stavljanje u promet) razine su obično imale koncentraciju za 10 jedinica veću nego kod linearnih sredstava.

Podaci iz kliničkih *post mortem* ispitivanja heterogeni su te je stoga teško usporediti razine. Međutim, ti bi se podaci trebali razmotriti u kontekstu nekliničkih ispitivanja koja pokazuju veće razine gadolinija u moždanom tkivu nakon izlaganja linearnim GdCA-ovima u usporedbi s izloženosti makrocikličkim GdCA-ovima. Neklinički dokazi također pokazuju potencijal otpuštanja gadolinija iz kelirajućeg liganda u mozgu nakon primjene linearnih GdCA-ova, ali ne nakon primjene makrocikličkih GdCA-ova (Frenzel i dr. 2017.).

Na temelju trenutačnog znanja o taloženju gadolinija u mozgu, pronađeni su linearni spojevi u mozgu u većoj količini od makrocikličkih spojeva te se čini da se pohranjuju u obliku koji ne dopušta rano ispiranje. Linearni spojevi stoga se posebno zadržavaju u mozgu. Klinička otkrića (npr. Radbruch i dr.) koja ukazuju da makrociklička sredstva ne uzrokuju hiperintenzitet T1 signala replicirale su druge skupine te se stoga mogu smatrati potkrijepljenima.

Ukratko, PRAC smatra da ne postoje novi uvjerljivi argumenti koji bi doveli u pitanje prethodna mišljenja o dekeliranju gadolinija i niskoj stabilnosti linearnih GdCA kompleksa koji igraju ključnu ulogu u dispoziciji tkiva.

### **Toksičnost taloženja gadolinija u mozgu**

Toksičnost GdCA sredstava prvenstveno se pripisuje razdvajanju gadolinija iz keliranih kompleksa. Vjeruje se da je to razdvajanje povezano s razlikama u stabilnosti kompleksa raznih vrsta GdCA sredstava (Spencer i dr. 1997.). Ioni lantanida kao što je gadolinij mogu se vezati na enzime koji se vežu na Ca<sup>2+</sup> i miješaju s kanalima kalcija zbog nadmetanja s Ca<sup>2+</sup> u staničnim i biokemijskim procesima. To može dovesti do štetnih bioloških utjecaja (Sherry i dr. 2009.).

Neklinička ispitivanja pokazala su da je nekelirani gadolinij u obliku gadolinijeva klorida toksičan te ima učinke kao što su stanična nekroza, fibroza i lezije povezane s taloženjem minerala (Spencer i dr. 1997.; Rees i dr. 1997.), a *in vitro* ispitivanje na štakorima pokazalo je citotoksičnost uzrokovanu gadolinijem putem oksidacijske ozljede (Xia i dr. 2011.).

Uzimajući u obzir dostupne promatračke podatke koji dosad nisu potvrdili rizik povezan s taloženjem gadolinija u mozgu, PRAC je donio sljedeće mišljenje:

- značenje ispitivanja koje su proveli Welk i dr. (2016.) ograničeno je, a preuranjen je zaključak da rezultati ne ukazuju na povezanost izlaganja GdCA sredstvima i razvoja parkinsonizma. Međutim, pokazuje složenost i poteškoće povezane s analizom mogućih neuroloških učinaka.
- rezultati ispitivanja *Mayo Clinic Study of Ageing* (MCSA) (McDonald i dr. 2017., dokument u pripremi) ograničeni su zbog malih uzoraka, relativnog kratkog vremena praćenja mogućih dugoročnih učinaka, manjka rasprave o osjetljivosti predviđenih krajnjih točki u pogledu otkrivanja mogućih štetnih učinaka, manjka detaljnih informacija o statističkim metodama i njihovoj pouzdanosti, ograničenih podataka o sigurnosti uporabe GdCA sredstava.

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, kao i tvrdnju o manjku kliničkih dokaza o neurotoksičnosti uzrokovanj taloženjem gadolinija, PRAC smatra da, iako su kliničke posljedice zadržavanja gadolinija u mozgu trenutačno nepoznate ili nejasne, nepostojeći ili ograničeni podaci iz prijavljenih slučajeva ne mogu biti dokazi o nepostojanju toksičnosti.

Područja mozga koja imaju najveći potencijal za taloženje na mozgu su dentatni nukleus i *globus pallidus*. Ta područja sudjeluju u reguliranju dobrovoljnih i nedobrovoljnih pokreta; štetni učinci mogu uključivati ataksiju, drhtavicu i druge poremećaje kretanja. Štetni učinci mogu biti odgođeni i suptilni, uključujući učinak na fine motoričke vještine ili kognitivno oštećenje, posebno u bolesnika s trajnom neurološkom bolesti.

### **Indikacija za Omniscan za određene organe**

Uzimajući u obzir tvrdnju u pogledu kardiološke indikacije za Omniscan, PRAC je naglasio da je primarni cilj snimanja srčane perfuzije otkrivanje ishemijske miokarda u bolesnika kod koji se sumnja na koronarnu bolest arterija ili kardiomiopatiju. Snimanje perfuzije magnetnom rezonancijom obično se provodi pri mirovanju i tijekom farmakološkog stresa (uz primjerice adenozin ili dipiridamol) te se koristi tehnika dinamičnog snimanja u kojem se intenzitet signala u miokardu mjeri tijekom prolaza kontrastnog bolusa. MR srca, uključujući snimanje perfuzije i snimanje u odgođenoj fazi pruža važne informacije u pogledu održivog tkiva u raznim kardiovaskularnim poremećajima potrebnog za rad i upravljanje tim bolestima.

U pogledu tvrdnje da gadodiamid (Omniscan) ima jedinstvenu indikaciju za snimanje perfuzije miokarda, PRAC smatra da indikacija MRI-ja cijelog tijela obuhvaća snimanje srca, uključujući snimanje perfuzije miokarda.

Ti su zaključci u skladu s mišljenjem stručnjaka izraženim na *ad hoc* sastanku stručnjaka, odnosno da se linearna i makrociklička sredstva mogu naizmjenično koristiti za snimanje srca te da nije utvrđena razlika njihove kliničke koristi.

### **Indikacija za Multihance za određenu skupinu bolesnika**

U pogledu uporabe Multihancea u pedijatrijskih bolesnika, utvrđeno je da, iako su hepatocelularni karcinom i metastatske lezije česte u odraslih bolesnika, bolesti jetre kod djece su više difuzne nego fokusne, dok su tumori rijetki. PRAC je na temelju dostupnih podataka za Multihance zaključio da se može i dalje koristiti u pedijatrijskih bolesnika za snimanje jetre u odgođenoj fazi.

### **Veći relaksivitet Multihancea**

U pogledu tvrdnji o većoj relaksivitetu lijeka Multihance koja omogućuje poboljšavanje slike i dijagnostičke izvedbe u usporedbi s drugim GdCA sredstvima, utvrđeno je da veći relaksivitet koji rezultira jačim signalom i svjetlijom slikom ne dovodi nužno do razlika u dijagnostičkoj izvedbi. Zaključak o postojanju značajnih i klinički relevantnih razlika u dijagnostičkoj izvedbi dvaju GdCA sredstava treba biti potkrijepljen snažnim dokazima iz kliničkih ispitivanja, uključujući dokaze o boljem kliničkom ishodu i upravljanju bolesnicima koji trenutačno ne postoje; učinak na dijagnostičku izvedbu i upravljanje bolesnicima nije dokazan.

PRAC je razmotrio rezultate dviju pojedinačnih, recipročnih usporedbi, odnosno 0,1 mmol/kg tjelesne mase za Multihance u usporedbi s 0,1 mmol/kg tjelesne mase dvaju aktivnih sredstava za usporedbu (gadopentetat dimeglumin i gadodiamid) u bolesnika s poznatom ili mogućom bolesti mozga ili kralježnice koji se podvrgavaju magnetnoj rezonanciji središnjeg živčanog sustava (CNS) (MH-109, MH-130). Zaključio je da su u ispitivanju korištene slijepe usporedbe snimki magnetne rezonancije u kojima su korištena dva GdCA sredstva te su rezultati išli u prilog lijeku Multihance na temelju svjetlijih slika, no nije utvrđena razlika u dostupnim dijagnostičkim podacima ili utjecaj na dijagnostičku izvedbu, upravljanje bolesnikom ili klinički ishod. Konkretno, utvrđeno je da utjecaj na upravljanje bolesnikom nije izravno pokazan u rezultatima ispitivanja.

Nadalje, u pogledu sažetaka opisa svojstava lijeka za makrocikličke GdCA-ove (Dotarem, Prohance i Gadovist) u kojima se preporučuje veća doza za CNS snimanje kako bi se poboljšala vidljivost i angiografija, ali ne i za snimanje cijelog tijela, PRAC smatra da klinički relevantne razlike u dijagnostičkoj izvedbi Multihancea i makrocikličkih sredstava trebaju biti potkrijepljene snažnim dokazima iz komparativnih kliničkih ispitivanja, a ne usporedbom odobrenih sažetaka opisa svojstava lijeka koji imaju ograničenja.

U pogledu tvrdnje da Multihance ima manji rizik od štetnih kardiovaskularnih događaja, PRAC smatra da neklinički podaci te dostupni klinički podaci ne dokazuju razliku u pogledu kardiovaskularnih rizika (uključujući produljenje QT intervala) pri primjeni sredstava za snimanje jetre u odgođenoj fazi.

### **Preosjetljivost**

Uzimajući u obzir moguću razliku u učestalosti reakcija preosjetljivosti, PRAC je istaknuo da su poznate neučestale reakcije za sva GdCA sredstva. Unatoč uporabi diljem svijeta, štetne reakcije su rijetke, urtikarija je najčešća nuspojava. Pogubni slučajevi iznimno su rijetki. Iako se u bolesnika s povijesti alergija na lijekove rizik od reakcije može povećati, rizik je i dalje vrlo malen. Ispitivanje krvi iz prsta može olakšati otkrivanje alternativnoga GdCA sredstva. Može se primijeniti premedikacija

antihistaminicima i kortikosteroidima. Općenito gledajući, odgovarajući lijekovi, oprema i osoblje s iskustvom u upravljanju reakcijama preosjetljivosti može se očekivati u bilo kojoj radiološkoj praksi.

Uzimajući u obzir tvrdnje o razlikama u reakcijama preosjetljivosti nakon primjene Omniscana u usporedbi s drugim GdCA sredstvima koje se temelje na analizi dostupnih epidemioloških podataka, PRAC smatra da su te razlike toliko neznatne da ne mogu utjecati na omjer koristi i rizika te da je potrebno provesti iznimno velika klinička ispitivanja radi potvrđivanja statističke razlike u učestalosti reakcija preosjetljivosti. Stručnjaci na *ad hoc* sastanku donijeli su isto mišljenje.

## **NSF**

Uzimajući u obzir razmatranje rizika od NSF-a, PRAC se oslonio na prethodnu ocjenu i razvrstavanje rizika od NSF u odnosu na razne lijekove koji sadrže GdCA sredstva te smatra da rizik od NSF-a doprinosi sigurnosnom profilu GdCA-ova te se taj rizik uzima u obzir pri donošenju zaključka o ukupnom sigurnosnom profilu tih lijekova te o utjecaju tog rizika na ukupni omjer koristi/rizika.

## **Nacionalna procjena**

U pogledu upućivanja na prethodnu procjenu provedenu na nacionalnoj razini (varijacija vrste II. za proširenje indikacije lijeka Multihance UK/H/0234/001-002/II/038) valja napomenuti da je procjena primjene varijacije imala područje primjene drugačije od onog u postupku upućivanja iz članka 31. te se posljedično ta dva postupka temelje na različitim skupovima podataka; stoga je moguće opravdati drugačiji ishod. Osim toga, budući da je varijacija zaključena paralelno s PRAC-ovom ocjenom, smatra se da zaključci o varijaciji ne dovode u pitanje ishod ocjene EU-a koja je u tijeku.

## **Klinička ispitivanja**

PRAC je ostao pri svojem mišljenju da provedba kliničkih ispitivanja radi potpunog rješavanja rizika povezanih s taloženjem gadolinija u mozgu nije provediva u razumnom vremenskom roku. U slučaju da se takva ispitivanja ipak provedu, bolesnici bi snosili rizike sve dok se ispitivanje ne dovrši.

## **Mjere za smanjivanje rizika**

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet podnijeli su nekoliko prijedloga u pogledu mjera za smanjenje rizika u vezi s taloženjem i zadržavanjem GdCA sredstava u mozgu bolesnika koji se izlažu tim sredstvima tijekom dijagnostičkih postupaka:

- ažuriranje sažetaka opisa svojstava lijeka kako bi liječnici bili upoznati s taloženjem u mozgu, smanjenje izlaganja i obavješćivanje o takvim promjenama;
- nadopuna informacija o sažetku opisa svojstava lijeka pomoću edukativnih programa koji se temelje na dokazima;
- izmjena doziranja radi smanjenja doza u posebnim slučajevima i kliničkim okruženjima kada tehnološki napredak ukazuje na takvu potrebu.

PRAC je prvenstveno istaknuo da je taloženje u mozgu intrinzično svojstvo intravenskih linearnih GdCA sredstava te da navođenje informacija o taloženju u mozgu u sažecima opisa svojstava lijeka neće dovesti do smanjenja mogućih rizika povezanih s tim taloženjem. Taj problem ne bi riješilo ni uvođenje edukativnih materijala.

Nadalje, PRAC smatra da nije moguće ograničiti uporabu intravenskih linearnih GdCA sredstava na određene indikacije ili određene skupine bolesnika jer:

- trenutačno se ne može odrediti određena skupina bolesnika s manjim rizikom od taloženja u mozgu. Stoga se mogući rizik od taloženja u mozgu i zadržavanja u tjelesnim tkivima ne može smanjiti preporukama za kontraindikaciju kod određenih skupina (npr. djeca, trudnice, osobe s oštećenjem bubrega, druge skupine) ili izbjegavanjem uporabe pri određenim snimanjima ili kliničkim slučajevima, uključujući ponovljenu uporabu ili ograničavanjem ponovnog izlaganja određenim sredstvima ili razredima lijekova. PRAC je utvrdio i da je, suprotno prethodno navedenom, u pogledu NSF-a moguće odrediti posebnu skupinu bolesnika (bolesnici s bubrežnom insuficijencijom i bolesnici u perioperativnom razdoblju za transplantaciju jetre) te se čini da je izbjegavanje uporabe u tih bolesnika smanjilo rizik od NSF-a.
- Praktična primjena tih mjera ne smatra se provedivom u kliničkom okruženju. Postoje praktične poteškoće u svakodnevnom kliničkom životu koje sprječavaju primjenu djelotvornog ograničenja broja doza koje se primjenjuju tijekom cijelog života bolesnika. Ograničavanje broja doza možda neće biti moguće u kliničkoj praksi jer prethodno izlaganje GdCA sredstvima možda nije u dovoljnoj mjeri zabilježeno, kao ni vrsta primljenog GdCA sredstva. Štoviše, podaci o učestalosti i vremenu primjene možda nisu u potpunosti zabilježeni u radiološkom kartonu bolesnika i/ili nisu dostupni budućem radiologu ili liječniku opće prakse jer je bolesnik promijenio radiologa/liječnika opće prakse nekoliko puta zbog promjene mjesta stanovanja ili drugih razloga.
- Da se uporaba linearnih GdCA sredstava i ograniči, bolesnici u preostalim skupinama i dalje će biti izloženi riziku jer se ne zna koja je sigurna razina za zadržavanje dekeliranog gadolinija u mozgu i drugim tjelesnim tkivima. Nadalje, nije moguće odrediti vremensko razdoblje tijekom kojeg bi se mogli štetni učinci mogli pokazati.

Stoga, uzimajući u obzir dokaze o taloženju gadolinija u mozgu i mogućim štetnim učincima, taloženju gadolinija u drugim tkivima i povezanom riziku, kao i to da manje stroge mjere za smanjenje rizika nisu provedive ni dovoljne za smanjivanje taloženja gadolinija u mozgu i drugim tkivima na prihvatljivu razinu, PRAC smatra da je obustava odobrenja za stavljanje u promet za intravenske linearne GdCA-ove najprikladnija mjera za ublažavanje rizika povezanih s tim lijekovima.

### **Stručno savjetovanje**

PRAC je uzeo u obzir da je zakazan 2. *ad hoc* sastanak stručne skupine radi rješavanja nekih aspekata koji su bili dio detaljnih razloga koje su podnijeli Bracco i GE Healthcare.

Stručnjaci su uglavnom iznijeli različita mišljenja u vezi s mjerama za smanjenje rizika.

Jedna skupina stručnjaka (uključujući predstavnika bolesnika) podržala je preporuku PRAC-a (tj. obustavu linearnih sredstava, osim Primovista i intraartikularnog Magnevista) i njegovo obrazloženje, uz iznimku obustave Multihancea za snimanje jetre jer ne postoje makrociklička sredstva za tu indikaciju i u jednoj državi članici Primovist nije dostupan. Spomenuto je i da trenutačno stručnjaci nisu skoro nimalo zabrinuti u pogledu uporabe makrocikličkih sredstava u kliničkoj praksi te da trenutačne sigurnosne zabrinutosti u pogledu GdCA-ova proizlaze iz kliničke uporabe linearnih GdCA-ova.

Druga skupina stručnjaka podržala je mišljenje da su makrociklička sredstva stabilnija te da bi trebala biti prvi odabir pri primjeni kontrastnih sredstava. Međutim, ta stručna skupina ne podržava obustavu linearnih sredstava jer bi ih neki radiolozi zbog njihovih tehničkih karakteristika željeli koristiti za neke slučajeve (npr. snimanje grudi ili mozga), posebno ako se snimanje ne treba često provoditi ili bi koristili ta sredstva kao „drugom mogućnost”. Isto tako, u skladu s tim mišljenjem trebalo bi nadopuniti

tu strategiju boljim informiranjem zdravstvenih stručnjaka, posebno liječnika koji traže snimanja, o pravom odabiru kontrastnog sredstva ovisno o različitom stanju i indikacijama. To bi omogućilo bolju ukupnu osviještenost o omjeru rizika i koristi.

U okviru stručne skupine izraženo je i mišljenje da linearna sredstva ne bi trebala obustaviti, ali bi se makrociklička sredstva trebala koristiti kao prvi odabir kontrastnog sredstva (osim za jetru), osim u slučaju da nositelji odobrenja za stavljanje u promet provedu relevantna ispitivanja koja jasno dokazuju da linearna sredstva omogućuju znatno bolje ishode pri upravljanju bolesnikom u usporedbi s makrocikličkim sredstvima.

Za sva kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij stručnjaci su izjavili da treba koristiti opća načela „što niža doza“ (“As Low As Reasonably Achievable”, ALARA) i da treba smanjiti izloženost svim GdCA-ovima, smanjenjem doze ili uporabom alternativnih dijagnostičkih metoda (ako je to moguće).

Detaljni zaključci sa sastanka dostupni su u prilogu 11. u PRAC-ovom izvješću o procjeni.

## **Ukupan omjer koristi i rizika**

### *Linearni lijekovi koji sadrže GdCA sredstva*

Uzimajući u obzir dokaze o taloženju GdCA-ova u mozgu, činjenicu da su otkriveni linearni spojevi u mozgu u mnogo većoj mjeri nego nakon primjene makrocikličkih spojeva, da se u mozgu zadržavaju duže vremensko razdoblje, kao i toksičnost gadolinija pokazanu u nekliničkim ispitivanjima, ozbiljne zabrinutosti u pogledu moguće štete za neurološki sustav, taloženje u drugim tkivima i moguće rizike od taloženja, kao i već utvrđene rizike povezane s uporabom linearnih GdCA-ova (uključujući značajan rizik od NSF-a i plakova povezanih s gadolinijem), kao i ukupni sigurnosni profil tih sredstava, PRAC donosi isti zaključak da korist intravenskih linearnih sredstava u pogledu poboljšavanja snimki magnetske rezonancije ne nadmašuje poznate i moguće rizike tih lijekova.

PRAC je također razmotrio dva linearna GdCA-a, gadoksetičnu kiselinu (Primovist) i gadobensku kiselinu (Multihance). Ti lijekovi unose se u jetru te su stoga klinički korisni za snimanje lezija u jetri sa slabom vaskularizacijom, posebno u snimanju u odgođenoj fazi. Ta se korist ne može ispitati na odgovarajući način u pogledu sredstava koji se ne unose u jetru te stoga omogućuju ranu dijagnozu mogućih smrtonosnih bolesti. Stoga PRAC smatra da koristi gadobenske kiseline i gadoksetične kiseline nadmašuju s njima povezane rizike u kontekstu snimanja jetre u odgođenoj fazi. Međutim, PRAC smatra da se klinička korist koja nadmašuje rizike povezane s taloženjem gadolinija može ograničiti samo na snimanje jetre u odgođenoj fazi te je stoga PRAC preporučio da se indikacija gadobenske kiseline ograniči samo na tu uporabu. PRAC je istaknuo da gadoksetična kiselina ima samo indikaciju za snimanje jetre.

### *Makrociklički GdCA-ovi*

Uzimajući u obzir da postoji vrlo mala mogućnost za zadržavanje gadolinija u tkivima, njihovu stabilnost i nizak rizik od dekeliranja, PRAC stoji pri svojoj preporuci da koristi makrocikličkih sredstava nadmašuju s njima povezane rizike. PRAC je preporučio ograničenje uporabe, primjenom najmanje doze koja pruža dovoljno poboljšanje u dijagnostičke svrhe i odgovarajućih upozorenja u informacijama o lijeku kako bi se smanjila mogućnost taloženja gadolinija u mozgu, drugim organima i tkivima.

### *Intraartikularni lijekovi koji sadrže GdCA sredstva*

PRAC je ostao i pri svojim zaključcima o tome da koristi intraartikularne primjene lijeka Magnevist s linearnim GdCA sredstvima nadmašuju s njim povezane rizike (podliježe izmjenama informacija o lijeku) jer se lijek primjenjuje u vrlo niskim dozama i predstavlja nizak rizik od taloženja u tkivu.

## Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- Podaci o stabilnosti, kao i podaci iz *in vitro* i nekliničkih ispitivanja pokazuju da linearna kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij (GdCA-ovi) ispuštaju gadolinij iz molekula liganda u većoj mjeri od makrocikličkih sredstava.
- Gadolinij je izravno izmjeren u mozgu u ispitivanjima koje pokazuju povećanje u intenzitetu signala, kao i u ispitivanjima u kojima se mjere koncentracije gadolinija putem masene spektrometrije, uključujući metode koje omogućuju određivanje položaja u mozgu (LA-ICP-MS) i razdvajanje vrsta gadolinija (GPC-MS).
- Neklinički podaci pokazuju da se i linearna i makrociklička sredstva mogu distribuirati u mozgu. Međutim, linearna sredstva zadržavaju se do jedne godine ili duže. Makrociklička sredstva pokazuju samo prijelazno povećanje gadolinija u mozgu i rano se ispiru.
- Tako još nije dokazano da taloženje gadolinija u mozgu ima štetne neurološke učinke, na primjer kognitivne poremećaje ili poremećaje kretanja, podaci o dugoročnoj sigurnosti ograničeni su. Štetni učinci i moguća interakcija s bolestima vjerojatni su u pogledu podataka koji ukazuju na dekeliranje linearnih sredstava *in vivo* i poznatu toksičnost nekeliiranog gadolinija. Toksičnost je primijećena u drugim tkivima u kojima se taloži (uključujući NSF, kožne plakove) i u nekliničkim podacima.
- U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima zabilježeno je taloženje gadolinija i u nizu drugih tkiva, uključujući jetru, bubrege, mišiće, kožu i kosti. Dokazi javno ukazuju na povezanost između mogućeg ispuštanja gadolinija iz liganda i razmjera zadržavanja u tim tkivima i organima.
- Linearni GdCA-ovi povezuju se sa značajnim rizikom od NSF-a iako izvješćivanje o spontanim nuspojavama lijekova ukazuje na to da trenutačne mjere za smanjenje rizika djeluju.
- Postoje dokazi i o tome da je izlaganje linearnim GdCA-ovima povezano ne samo s NSF-om nego i s drugim štetnim ishodima, a posebno kožnim plakovima koje uzrokuje gadolinij.
- Smatra se da provedivost kliničkih ispitivanja, i promatračkih i intervencijskih radi rješavanja ozbiljnih zabrinutosti u vezi s mogućim neurološkim učincima nije moguća u razumnom vremenskom roku. Razlog tome je niz mogućih interesnih ishoda, potreba dugoročnog praćenja te heterogenost skupine bolesnika koja se podvrgava snimanju magnetskom rezonancijom.
- PRAC je razmotrio opcije mjera za smanjenje rizika. Štoviše, budući da nije bilo moguće utvrditi skupinu bolesnika s manjim rizikom od taloženja u mozgu ili sigurnu razinu za zadržavanje u mozgu, ograničenje uporabe linearnih GdCA-ova na određene indikacije ili određene skupine bolesnika smatra se neprimjerenim. PRAC je također zaključio da postoje praktične poteškoće za djelotvorno ograničavanje broja doza koje bolesnik primi tijekom cijelog života.
- PRAC smatra da rizik povezan s linearnim intravenskim GdCA-ovima, gadobenskom kiselinom (za sve indikacije, osim za snimanje jetre), gadodiamidom, gadopentetičnom kiselinom i gadoversetamidom, uzimajući u obzir cijeli sigurnosni profil, uključujući mogući rizik od oštećenja uzrokovanih taloženjem u mozgu i drugim tkivima, nadmašuje koristi.
- PRAC je u obzir uzeo da se linearna intravenska sredstva, Multihance (gadobenska kiselina) i Primovist (gadoksetična kiselina) unose u jetru te su stoga klinički korisna za snimanje lezija u jetri sa slabom vaskularizacijom, posebno u snimanju u odgođenoj fazi. Ta se korist ne može ispitati na odgovarajući način za sredstva koja se ne unose u jetru i stoga omogućuju ranu dijagnozu mogućih smrtonosnih bolesti. Stoga PRAC smatra da koristi gadobenske kiseline i gadoksetične kiseline nadmašuju s njima povezane rizike u kontekstu snimanja jetre.



- U pogledu Magnevista (gadopentetična kiselina) za intraartikularnu injekciju, uzimajući u obzir nisku dozu, ograničenu mogućnost za ponovno izlaganje bolesnika i manjak dokaza o taloženju u mozgu, PRAC smatra da koristi tog lijeka nadmašuju s njime povezane rizike.

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, PRAC zaključuje sljedeće:

Omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju intravenski gadobutrol, gadoteričnu kiselinu, gadoteridol, gadoksetičnu kiselinu, intravensku gadobensku kiselinu za indikaciju snimanja jetre, intraartikularnu gadoteričnu kiselinu i intraartikularnu gadopentetičnu kiselinu povoljan je i podliježe dogovorenim izmjenama u informacijama o lijeku:

- izmjena izraza u odobrenju za stavljanje u promet za intraartikularno linearno sredstvo gadopentetičnu kiselinu (Magnevist) i intravensko linearno sredstvo gadoksetičnu kiselinu (Primovist) te gadobensku kiselinu (Multihance), uz izmjene odjeljaka u sažetku opisa svojstava lijeka 4.1., 4.2., 4.4. i 5.2., uključujući izbacivanje indikacija,
- izmjena izraza u odobrenju za stavljanje u promet za makrociklička sredstva (gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), gadoteričnu kiselinu (Dotarem i Artirem)) uz izmjene odjeljaka u sažetku opisa svojstava lijeka 4.1. i 4.2.

Omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju intravensku gadobensku kiselinu (za sve indikacije osim snimanja jetre), gadodiamid, gadopentetičnu kiselinu (IV. prezentacija) i gadoversetamid više nije povoljan i ta se odobrenja za stavljanje u promet trebaju obustaviti.

Kako bi se obustava ukinula, PRAC je nositeljima odobrenja za stavljanje u promet preporučio da dostave sljedeće dokaze:

- o klinički važnim koristima koje trenutačno nisu ustanovljene za određenu skupinu bolesnika ili indikaciju i koje nadmašuju rizike povezane s lijekom.
- ili o tome da lijek (potencijalno izmijenjen ili ne) ne prolazi značajno dekeliranje i ne uzrokuje zadržavanje gadolinija u tkivima, uključujući ljudski mozak.

## Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

### ***Detaljno objašnjenje znanstvene osnove za odstupanja od preporuke PRAC-a***

CHMP nakon razmatranja preporuke PRAC-a smatra da je potrebno dodatno objašnjenje sljedećih PRAC-ovih razloga i preporuka:

U pogledu izjave o ranom ispiranju makrocikličkih sredstava „makrociklička sredstva pokazuju samo prijelazno povećanje gadolinija u mozgu te se rano ispiru“, CHMP smatra da je ta izjava dovoljna kako bi se objasnilo da su mjerenja gadolinija u mozgu tijekom duljeg vremenskog razdoblja pokazala drugačije rezultate u pogledu taloženja tijekom vremena kod linearnih i makrocikličkih sredstava. Stoga se ta izjava ne zadržava.

CHMP je razmotrio i izjavu koja se odnosi na moguće štetne učinke povezane s taloženje gadolinija u mozgu: „Iako još nije dokazano da taloženje gadolinija u mozgu ima štetne neurološke učinke, na primjer kognitivne poremećaje ili poremećaje kretanja, podaci o dugoročnoj sigurnosti ograničeni su. Štetni učinci i moguća interakcija s bolestima mogući su u pogledu podataka koji ukazuju na dekelaciju linearnih sredstava in vivo i poznatu toksičnost nekeliranog gadolinija na temelju nekliničkih podataka“. Uzimajući u obzir široki razmjer izlaganja i manjak kliničkih i nekliničkih podataka o štetnim nuspojavama uzrokovanih taloženjem gadolinija u mozgu, CHMP smatra da su takvi štetni učinci i moguća interakcija s bolestima „mogući“, a ne „vjerojatni“ jer potonji izraz ukazuje na veću mogućnost štetnih nuspojava; u tom smislu uklonjena je i riječ „još“.

Razlog koji se odnosi na kožne plakove „postoje dokazi i o tome da je izlaganje linearnim GdCA-ovima povezano ne samo s NSF-om nego i s drugim štetnim ishodima, a posebno kožnim plakovima koje uzrokuje gadolinij“ temelji se na ograničenom broju slučajeva. Stoga CHMP smatra da nije relevantan kao razlog za obustavu nekih od linearnih GdCA-ova IV. vrste.

U pogledu uvjeta za ukidanje obustave koji se odnosi na dokaze koje trebaju dostaviti nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet „da lijek (potencijalno izmijenjen ili ne) ne prolazi značajno dekeliranje i ne uzrokuje zadržavanje gadolinija u tkivima, uključujući ljudski mozak“, CHMP se općenito slaže s prijedlogom, međutim smatra da je potrebno obrazložiti značenje tog uvjeta kako bi se izbjegli nesporazumi. Stoga uvjet ne treba sadržavati izraz „uključujući ljudski mozak“.

Štoviše, CHMP iskoristio je priliku kako bi pojasnio da je toksičnost nekeliranog gadolinija o kojoj se raspravljalo u prethodno navedenom nekliničkom odjeljku znanstvenih obrazloženja primijećena nakon primjene GdCA-ova na koži i drugim tkivima (uzrokuje NSF i kožne plakove) te se smatra da je povezana s gadolinijem koji se ispušta iz kelata. Nadalje, CHMP je utvrdio da se izmjene u uputi o lijeku za Multihance (gadobenska kiselina) nisu u potpunosti provele u izvješću o procjeni PRAC-a; ispravan tekst naveden je u Prilogu ovom mišljenju.

## Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Podaci o stabilnosti, kao i podaci iz *in vitro* i nekliničkih ispitivanja pokazuju da linearna kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij (GdCA-ovi) ispuštaju gadolinij iz molekula liganda u većoj mjeri od makrocikličkih sredstava.
- Gadolinij je izravno izmjeren u mozgu u ispitivanjima koje pokazuju povećanje u intenzitetu signala, kao i u ispitivanjima u kojima se mjere koncentracije gadolinija putem masene spektrometrije, uključujući metode koje omogućuju određivanje položaja u mozgu (LA-ICP-MS) i razdvajanje vrsta gadolinija (GPC-MS).
- Neklinički i klinički podaci pokazuju da se i linearna i makrociklička sredstva mogu distribuirati u mozgu. Međutim, nakon uporabe linearnih sredstava, gadolinij se zadržava duže (u mjerljivim razinama), odnosno jednu godinu ili duže.
- Iako još nije dokazano da taloženje gadolinija u mozgu ima štetne neurološke učinke, na primjer kognitivne poremećaje ili poremećaje kretanja, podaci o dugoročnoj sigurnosti ograničeni su. Štetni učinci i moguća interakcija s bolestima mogući su u pogledu podataka koji ukazuju na dekeliranje linearnih sredstava *in vivo* i poznatu toksičnost nekeliiranog gadolinija na temelju nekliničkih podataka.
- U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima prijavljeno je taloženje gadolinija i u nizu drugih tkiva, uključujući jetru, bubrege, mišiće, kožu i kosti. Dokazi jasno ukazuju na povezanost između mogućeg ispuštanja gadolinija iz liganda i razmjera zadržavanja u tim tkivima i organima.
- Linearni GdCA-ovi povezuju se sa značajnim rizikom od NSF-a iako izvješćivanje o spontanim nuspojavama lijekova ukazuje na to da trenutačne mjere za smanjenje rizika djeluju.
- Smatra se da provedivost sigurnosnih kliničkih ispitivanja, i promatračkih i intervencijskih radi rješavanja ozbiljnih zabrinutosti u vezi s mogućim neurološkim učincima nije moguća u razumnom vremenskom roku. Razlog tome je niz mogućih interesnih ishoda, potreba dugoročnog praćenja te heterogenost skupine bolesnika koja se podvrgava snimanju magnetskom rezonancijom.
- CHMP je razmotrio opcije mjera za smanjenje rizika. Štoviše, budući da nije bilo moguće utvrditi skupinu bolesnika s manjim rizikom od taloženja u mozgu ili sigurnu razinu za zadržavanje u mozgu, ograničenje uporabe linearnih GdCA-ova na određene indikacije ili određene skupine bolesnika smatra se neprimjerenim. CHMP je također zaključio da postoje praktične poteškoće za djelotvorno ograničavanje broja doza koji bolesnik primi tijekom cijelog života.
- CHMP smatra da rizik povezan s linearnim intravenskim GdCA-ovima, gadobenskom kiselinom (za sve indikacije, osim za snimanje jetre), gadodiamidom, gadopentetičnom kiselinom i gadoversetamidom, uzimajući u obzir cijeli sigurnosni profil, uključujući mogući rizik od oštećenja uzrokovanih taloženjem u mozgu i drugim tkivima, nadmašuje koristi.
- CHMP je u obzir uzeo da se linearna intravenska sredstva Multihance (gadobenska kiselina) i Primovist (gadoksetična kiselina) unose u jetru te su stoga klinički korisna za snimanje lezija u jetri sa slabom vaskularizacijom, posebno u snimanju u odgođenoj fazi. Ta se korist ne može ispitati na odgovarajući način za sredstva koja se ne unose u jetru. Stoga omogućuju ranu dijagnozu mogućih smrtonosnih bolesti. Stoga CHMP smatra da koristi gadobenske kiseline i gadoksetične kiseline nadmašuju s njima povezane rizike u kontekstu snimanja jetre.

- U pogledu Magnevista (gadopentetična kiselina) za intraartikularnu injekciju, uzimajući u obzir nisku dozu, ograničenu mogućnost za ponovno izlaganje bolesnika i manjak dokaza o taloženju u mozgu, CHMP smatra da koristi tog lijeka nadmašuju s njime povezane rizike.

## Opći zaključak

Omjer koristi/rizika lijekova koji sadržavaju intravenski gadobutrol, gadoteričnu kiselinu, gadoteridol, gadoksetičnu kiselinu, intravensku gadobensku kiselinu za indikaciju snimanja jetre, intraartikularnu gadoteričnu kiselinu i intraartikularnu gadopentetičnu kiselinu povoljan je i podliježe dogovorenim izmjenama u informacijama o lijeku:

Stoga CHMP preporučuje izmjenu uvjeta za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadržavaju intravenski gadobutrol, gadoteričnu kiselinu, gadoteridol, gadoksetičnu kiselinu, intravensku gadobensku kiselinu za indikaciju snimanja jetre, intraartikularnu gadoteričnu kiselinu i intraartikularnu gadopentetičnu kiselinu.

CHMP nadalje smatra da omjer koristi i rizika za intravenske lijekove koji sadržavaju gadodiamid, gadopentetičnu kiselinu i gadoversetamid više nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za intravenske lijekove koji sadržavaju gadodiamid, gadopentetičnu kiselinu i gadoversetamid.

Kako bi se ukinula obustava odobrenja za intravenske lijekove koji sadržavaju gadodiamid, gadopentetičnu kiselinu i gadoversetamid, nositelji odobrenja trebaju podnijeti sljedeće dokaze:

- o klinički važnim koristima koje trenutačno nisu ustanovljene za određenu skupinu bolesnika ili indikaciju i koje nadmašuju rizike povezane s lijekom.
- ili o tome da lijek (izmijenjen ili ne) ne prolazi značajnu dekelaciju i ne uzrokuje zadržavanje gadolinija u tkivima.

Štoviše, CHMP slaže se s tim da nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebaju poslati sporazumno obavijest zdravstvenim stručnjacima putem zajedničkog izravnog pisma zdravstvenim radnicima (DHPC-a).