

Въпроси и отговори относно преразглеждането на контрастни агенти, съдържащи гадолиний

Европейската агенция по лекарствата е провела преразглеждане на риска от нефрогенна системна фиброза (NSF) при пациенти, приемащи контрастни агенти, съдържащи гадолиний. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Агенцията заключава, че е необходимо в информацията за предписване за тези лекарства да бъдат въведени редица мерки за намаляване на риска от нефрогенна системна фиброза, свързан с тяхната употреба. Преразглеждането се извършва в рамките на сезиране по член 31¹ и член 20².

Какво представляват контрастните агенти, съдържащи гадолиний?

Контрастните агенти, съдържащи гадолиний, са диагностични средства, прилагани при пациенти, на които се провежда изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Те съдържат гадолиний, метал от групата на „редкоземните“ елементи, който се използва за „усилване на контраста“, за да може вътрешността на тялото да стане по-видима по време на изследването. Тези лекарства се използват само от специалисти по магнитен резонанс. Пациентите получават инжекция с контрастен агент малко преди или по време на провеждане на изследването.

Контрастните агенти, съдържащи гадолиний, включват девет различни активни вещества: гадобенинова киселина, гадобутрол, гагодиамид, гадофосвесет, гадопентетинова киселина, гадотеринова киселина, гадотеридол, гадоверсетамид и гадоксетинова киселина.

Повечето от тези лекарства са разрешени за употреба чрез национални процедури. Два от тези лекарствени продукта - OptiMARK (гадоверсетамид) и Vasovist (гадофосвесет) – са получили разрешение за употреба, валидно в Европейския съюз (ЕС).

Защо са преразглеждани контрастните агенти, съдържащи гадолиний?

През януари 2006 г. за първи път се наблюдава връзка между употребата на контрастни агенти, съдържащи гадолиний, и развитието на нефрогенна системна фиброза, когато в Дания и Австрия са докладвани случаи на заболяването при пациенти с бъбречни проблеми, които са преминавали изследвания с ЯМР. Нефрогенната системна фиброза е рядко заболяване, което причинява задебеляване на кожата и съединителната тъкан при пациенти с тежки бъбречни заболявания. Тя може да засегне няколко органа като черния дроб, белите дробове и сърцето.

През 2007 г. са докладвани още случаи на нефрогенна системна фиброза и Работната група по фармакологична бдителност (PhVWP) към CHMP провежда няколко обсъждания, за да установи как може да бъде понижен рискът от нефрогенна системна фиброза.

¹ Член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, сезиране в интерес на Общността.

² Член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

През декември 2007 г. научната консултативна група (SAG) за диагностични изследвания на СНМР се събира, за да обсъди подхода на PhVWP. Научната консултативна група се съгласява с PhVWP, че рискът за развитие на нефрогенна системна фиброза зависи от вида на използвания контрастен агент, съдържащ гадолиний, и съветва тези агенти да бъдат категоризирани в три групи:

- **висок риск:** гадоверсетамид (OptiMARK), гадодиамид (Omniscan) и гадопентетинова киселина (Magnevist, MagneGita и Gado-MRT-ratiopharm);
- **среден риск:** гадофосвесет (Vasovist), гадоксетинова киселина (Primovist) и гадобенинова киселина (MultiHance);
- **нисък риск:** гадотеринова киселина (Dotarem), гадотеридол (ProHance) и гадобутрол (Gadovist).

Научната консултативна група също така изтъква необходимостта от хармонизиране на информацията за предписване по отношение на употребата на тези агенти при групи високо-рискови пациенти, например бременни и кърмещи жени, деца, пациенти в напреднала възраст и пациенти в процес на чернодробна трансплантация.

Затова през ноември 2008 г. Датската регулаторна агенция по лекарствата изисква от СНМР да проведе оценка на риска от нефрогенна системна фиброза за контрастните агенти, съдържащи гадолиний, които не са получили разрешение за употреба по централизираната процедура, и да препоръча мерки, които да се предприемат за понижаване на риска. По същото време Европейската комисия изисква от СНМР да проведе същата оценка за агентите, разрешени за употреба по централната процедура.

Кои данни е преразгледал СНМР?

СНМР оценява всички налични данни за рисковете от развитие на нефрогенна системна фиброза, свързана с употребата на контрастни агенти, съдържащи гадолиний, по-специално тези, използвани при пациенти с бъбречни нарушения и пациенти в процес на чернодробна трансплантация, при новородени и малки деца, при пациенти в напреднала възраст и жени, които са бременни или кърмят. Това включва информация от предклинични и клинични проучвания, както и информация, предоставена от компаниите, които произвеждат лекарствата.

Какви са заключенията на СНМР?

Въз основа на оценката на наличните към момента данни и на научното обсъждане в рамките на Комитета, СНМР се съгласява с класификацията на научната консултативна група за контрастните агенти, съдържащи гадолиний, във високо, средно и ниско рискови агенти на базата на риска им да причинят нефрогенна системна фиброза. Въпреки това, СНМР приема, че в групата с висок риск, рискът от нефрогенна системна фиброза при употреба на гадодиамид и гадоверсетамид изглежда по-висок от този при употреба на гадопентетинова киселина въз основа на физикохимичните свойства, проучвания при животни и броя на докладваните в световен мащаб случаи на нефрогенна системна фиброза. Комитетът също така заключава, че един допълнителен фактор, който може да доведе до риск от развитие на нефрогенна системна фиброза, е начинът, по който се използват тези лекарства (например дозата, честотата и продължителността на приложение).

За да се намали рискът от развитие на нефрогенна системна фиброза, Комитетът препоръчва редица промени в информацията за предписване на тези лекарства, в зависимост от класификацията на риска от тяхното приложение.

За високо-рискови контрастни агенти, съдържащи гадолиний, СНМР препоръчва:

- те не трябва да се прилагат при пациенти с тежки бъбречни нарушения, при пациенти в периода около чернодробна трансплантация и при новородени на възраст под четири седмици, за които е известно, че бъбреците все още не са съзрели;

- дозировката при тях трябва да бъде ограничена до минималната препоръчителна доза при пациенти с умерено бъбречно нарушение и деца на възраст под една година и трябва да има период от поне седем дни между отделните изследвания;
- като предпазна мярка, кърменето трябва да бъде спряно за поне 24 часа, след като пациентката е получила високо-рисков агент;
- преди да приемат тези лекарства, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за бъбречни нарушения с лабораторни тестове.

За лекарства със среден и нисък риск СНМР препоръчва:

- трябва да бъдат добавени предупреждения към информацията за предписване за употребата им при пациенти с тежки бъбречни нарушения и пациенти в процес на бъбречна трансплантация;
- дозировката при тях трябва да бъде ограничена до минималната препоръчителна доза при пациенти с тежко бъбречно нарушение, пациенти в периода около чернодробна трансплантация и новородени и деца на възраст под една година, и трябва да има период от поне седем дни между отделните изследвания;
- решението дали да се продължи или спре кърменето за поне 24 часа след изследването трябва да се вземе от лекаря и майката;
- препоръчва се изследване за бъбречни нарушения с лабораторни тестове за всички пациенти преди прием на тези агенти.

В допълнение, информацията за предписване за всички контрастни агенти, съдържащи гадолиний, трябва да включва:

- предупреждение, че пациенти в напреднала възраст могат да бъдат изложени на особен риск от нефрогенна системна фиброза, поради това, че техните бъбреци по-бавно очистват гадолиний от организма;
- текст, че няма доказателства в подкрепа на започване на хемодиализа (техника за пречистване на кръвта) за превенция или лечение на нефрогенна системна фиброза при пациенти, които все още не са на хемодиализа;
- информация за случаите на нефрогенна системна фиброза, докладвани за всеки отделен агент.

В заключение, СНМР препоръчва да бъдат проведени допълнителни проучвания на дълготрайното задържане в човешките тъкани (например кости) на гадолиний, отделен от контрастни агенти, съдържащи гадолиний.

На национално ниво до лекарите ще бъде разпространено съобщение, съдържащо основните точки на това преразглеждане.

Какви са препоръките за пациентите и лекарите, които предписват тези лекарства?

- Контрастните агенти, съдържащи гадолиний, остават подходящи диагностични лекарства при пациенти, подлагани на ЯМР изследване, но лекарите трябва да са наясно със свързаните рискове от развитие на нефрогенна системна фиброза и по-специално при пациенти с бъбречни нарушения и други високо-рискови групи.
- Тези лекарства трябва да се използват само в съответствие с актуализираната информация за предписване.
- Лекарите трябва да записват в листа на пациента вида и дозата на използвания контрастен агент.
- Пациентите, които имат някакви въпроси, трябва да говорят със своя лекар.

Европейската комисия публикува решение на 1 юли 2010 г.