

Λονδίνο, 1 Ιουλίου 2010
Αρ. πρωτ. EMEA/727399/2009 αναθ.
EMEA/H/A-31/1097

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση των σκιαγραφικών μέσων γαδολινίου

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση του κινδύνου νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF) σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητη η λήψη σειράς μέτρων στις πληροφορίες συνταγογράφησης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος NSF που συνδέεται με τη χρήση τους.

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο των παραπομπών των άρθρων 31¹ και 20².

Τι είναι τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου;

Τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου είναι διαγνωστικά μέσα που χορηγούνται σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI). Περιέχουν γαδολίνιο, ένα μέταλλο που ανήκει στην ομάδα των «σπάνιων γαιών» και το οποίο χρησιμοποιείται ως «ενισχυτής της σκιαγραφικής αντίθεσης» για την ευκρινέστερη απεικόνιση της σάρωσης της εσωτερικής δομής του οργανισμού. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται μόνο από προσωπικό εξειδικευμένο στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Στους ασθενείς χορηγείται ένεση του σκιαγραφικού μέσου αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια της σάρωσης.

Τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου περιέχουν εννέα διαφορετικές δραστικές ουσίες: γαδομπενικό οξύ, γαδοβουτρόλη, γαδοδιαμίδη, γαδοφοσβεσέτη, γαδοπεντετικό οξύ, γαδοτερικό οξύ, γαδοτεριδόλη, γαδοβερσεταμίδη και γαδοξετικό οξύ.

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι εγκεκριμένα στην πλειονότητά τους, σε εθνικό επίπεδο. Δύο από αυτά τα προϊόντα –το OptiMARK (γαδοβερσεταμίδη) και το Vasovist (γαδοφοσβεσέτη)– έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας που ισχύει σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ).

Γιατί υποβλήθηκαν σε επανεξέταση τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου;

Συσχέτιση μεταξύ της NSF και της χορήγησης σκιαγραφικών μέσων γαδολινίου παρατηρήθηκε για πρώτη φορά τον Ιανουάριο του 2006, όταν αναφέρθηκαν στη Δανία και στην Αυστρία περιστατικά της νόσου σε ασθενείς με νεφρικά προβλήματα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Η NSF είναι μια σπάνια νόσος η οποία προκαλεί πάχυνση του δερματικού και του συνδετικού ιστού σε ασθενείς με σοβαρές νεφρικές διαταραχές. Ενδέχεται να προσβάλλει περισσότερα από ένα όργανα, όπως το ήπαρ, τους πνεύμονες και την καρδιά.

Κατά τη διάρκεια του 2007 αναφέρθηκαν περαιτέρω περιστατικά της νόσου και διεξήχθησαν αρκετές συζητήσεις στους κόλπους της ομάδας εργασίας της CHMP για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP), προκειμένου να προσδιοριστούν οι τρόποι μείωσης του κινδύνου NSF.

¹ Άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διαδικασία παραπομπής κοινοτικού ενδιαφέροντος.

² Άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Τον Δεκέμβριο του 2007 συνήλθε η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) της CHMP για τη διαγνωστική προκειμένου να συζητήσει την προσέγγιση της PhVWP. Η SAG συμφώνησε με την PhVWP ως προς το ότι ο κίνδυνος προσβολής από NSF εξαρτάται από τον τύπο του χρησιμοποιούμενου σκιαγραφικού μέσου γαδολινίου και συνέστησε την ταξινόμηση των μέσων αυτών σε τρεις κατηγορίες:

- **υψηλού κινδύνου:** γαδοβερσεταμίδη (OptiMARK), γαδοδιαμίδη (Omniscan) και γαδοπεντετικό οξύ (Magnevist, Magnegita και Gado-MRT-ratiopharm)
- **μεσαίου κινδύνου:** γαδοφοσβεσέτη (Vasovist), γαδοξετικό οξύ (Primovist) και γαδομπενικό οξύ (MultiHance)
- **χαμηλού κινδύνου:** γαδοτερικό οξύ (Dotarem), γαδοτεριδόλη (ProHance) και γαδοβουτρόλη (Gadovist).

Η SAG επεσήμανε επίσης την ανάγκη εναρμόνισης των πληροφοριών συνταγογράφησης όσον αφορά τη χορήγηση των μέσων αυτών ιδίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι έγκυες και οι θηλάζουσες γυναίκες, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος.

Κατά συνέπεια, τον Νοέμβριο του 2008 ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων της Δανίας ζήτησε από τη CHMP να διενεργήσει αξιολόγηση του κινδύνου NSF που παρουσιάζουν τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου τα οποία δεν έχουν εγκριθεί βάσει κεντρικής διαδικασίας και να εισηγηθεί μέτρα περιορισμού του κινδύνου αυτού. Παράλληλα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τη CHMP να προβεί στην ίδια αξιολόγηση για τα σκιαγραφικά μέσα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας.

Ποια δεδομένα επανεξέτασε η CHMP;

Η CHMP εξέτασε όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους NSF που σχετίζονται με τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων γαδολινίου, ιδίως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος, νεογνά, βρέφη, ηλικιωμένους και έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Σε αυτές περιλαμβάνονταν πληροφορίες από προκλινικές και κλινικές μελέτες, καθώς και πληροφορίες που παρασχέθηκαν από τις παρασκευάστριες εταιρίες των φαρμάκων.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP συμφώνησε με την SAG ως προς την ταξινόμηση των σκιαγραφικών μέσων γαδολινίου σε υψηλού, μεσαίου και χαμηλού κινδύνου βάσει της επικινδυνότητάς τους για πρόκληση NSF. Η CHMP αναγνωρίζει, παρόλα αυτά, ότι εντός της ομάδας υψηλού κινδύνου ο κίνδυνος εμφάνισης NSF μετά τη χορήγηση γαδοδιαμίδης και γαδοβερσεταμίδης φαίνεται να είναι υψηλότερος από ό,τι μετά τη χορήγηση γαδοπεντετικού οξέος, όπως προκύπτει από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των προϊόντων, από μελέτες σε ζώα και από τον αριθμό των αναφερθέντων περιστατικών NSF σε παγκόσμιο επίπεδο. Η επιτροπή διαπίστωσε επίσης ότι ένας ακόμη παράγοντας που ενδέχεται να είναι σημαντικός για τον κίνδυνο NSF είναι ο τρόπος χορήγησης των φαρμάκων (δόση, συχνότητα και διάρκεια χορήγησης).

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου NSF, η Επιτροπή εισηγήθηκε σειρά αλλαγών στις πληροφορίες συνταγογράφησης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων, ανάλογα με την ταξινόμηση κινδύνου των σκιαγραφικών μέσων.

Για τα υψηλού κινδύνου σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, η CHMP εισηγήθηκε:

- να μην χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν άμεσα σε μεταμόσχευση ήπατος, σε νεογνά ηλικίας κάτω των τεσσάρων εβδομάδων, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν ανώριμους νεφρούς
- περιορισμό της δόσης στην ελάχιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε βρέφη ηλικίας έως ενός έτους, και την τήρηση μεσοδιαστήματος τουλάχιστον επτά ημερών μεταξύ τομογραφιών

- εν είδει προφύλαξης, διακοπή του θηλασμού για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου υψηλού κινδύνου στον ασθενή
- υποβολή όλων των ασθενών σε έλεγχο μέσω εργαστηριακών εξετάσεων για την ανίχνευση νεφρικών διαταραχών, πριν από τη χορήγηση των σκιαγραφικών μέσων.

Για τα μεσαίου και χαμηλού κινδύνου σκιαγραφικά μέσα, η CHMP εισηγήθηκε:

- την προσθήκη προειδοποιήσεων στις πληροφορίες συνταγογράφησης όσον αφορά τη χορήγηση των μέσων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος
- τον περιορισμό της δόσης στην ελάχιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν άμεσα σε μεταμόσχευση ήπατος και σε νεογνά και βρέφη ηλικίας έως ενός έτους, καθώς και την τήρηση μεσοδιαστήματος τουλάχιστον επτά ημερών μεταξύ τομογραφιών
- τη συνέχιση ή την προσωρινή διακοπή του θηλασμού για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τομογραφία να αποφασίζεται από τον γιατρό και τη μητέρα
- υποβολή όλων των ασθενών σε έλεγχο μέσω εργαστηριακών εξετάσεων για την ανίχνευση νεφρικών διαταραχών, πριν από τη χορήγηση των σκιαγραφικών μέσων.

Επιπλέον, οι πληροφορίες συνταγογράφησης όλων των σκιαγραφικών μέσων γαδολινίου πρέπει να περιλαμβάνουν:

- προειδοποίηση ότι οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης NSF, διότι οι νεφροί τους έχουν μειωμένη ικανότητα αποβολής του γαδολινίου από τον οργανισμό
- δήλωση ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν την έναρξη αιμοκάθαρσης (μέθοδος καθαρισμού του αίματος) με σκοπό την πρόληψη ή τη θεραπεία της NSF σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
- πληροφορίες σχετικά με τα περιστατικά NSF που αναφέρονται για κάθε σκιαγραφικό μέσο.

Τέλος, η CHMP εισηγήθηκε τη διεξαγωγή περαιτέρω μελετών σχετικά με τη μακροχρόνια κατακράτηση στους ανθρώπινους ιστούς (όπως τα οστά) του γαδολινίου που απελευθερώνεται από τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου.

Τα βασικά σημεία της παρούσας επανεξέτασης θα κοινοποιηθούν στους γιατρούς σε εθνικό επίπεδο μέσω σχετικής ανακοίνωσης.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους;

- Τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου παραμένουν κατάλληλα διαγνωστικά μέσα για χορήγηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Εντούτοις, οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο NSF που συνδέεται με αυτά, ιδίως για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και για άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου.
- Τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται αποκλειστικά και μόνο σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες πληροφορίες συνταγογράφησης.
- Οι γιατροί πρέπει να καταγράφουν στον φάκελο του ασθενούς τον τύπο και τη δόση του χορηγούμενου σκιαγραφικού μέσου.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό τους.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε την 1η Ιουλίου 2010.