



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23/11/2017
EMA/625317/2017

Η τελική γνωμοδότηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων επιβεβαιώνει τους περιορισμούς στη χρήση γραμμικών σκιαγραφικών παραγόντων γαδολινίου σε σαρώσεις σώματος

Οι συστάσεις ολοκληρώνουν την επιστημονική επανεξέταση του EMA για την εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς

Στις 20 Ιουλίου 2017, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση των σκιαγραφικών παραγόντων γαδολινίου, [επιβεβαιώνοντας τις συστάσεις](#) για τον περιορισμό της χρήσης ορισμένων γραμμικών παραγόντων γαδολινίου που χρησιμοποιούνται στις σαρώσεις σώματος MRI και την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας ορισμένων άλλων.

Οι συστάσεις – που επιβεβαιώθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του EMA – προκύπτουν από μια επανεξέταση η οποία κατέδειξε ότι διαπιστώθηκε εναπόθεση γαδολινίου σε ιστούς του εγκεφάλου μετά από χρήση σκιαγραφικών παραγόντων που περιέχουν γαδολίνιο.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία ότι η εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο προκαλεί κάποια βλάβη στους ασθενείς, ωστόσο, ο EMA συνιστά τον περιορισμό και την αναστολή για κάποιους ενδοφλεβίως χορηγούμενους γραμμικούς παράγοντες, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν κίνδυνος που θα μπορούσε δυνητικά να σχετίζεται με εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο.

Οι ενδοφλεβίως χορηγούμενοι γραμμικοί παράγοντες γαδοξετικό οξύ και γαδομπενικό οξύ μπορούν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται για σαρώσεις του ήπατος, επειδή προσλαμβάνονται από το ήπαρ και καλύπτουν μια σημαντική διαγνωστική ανάγκη. Επιπρόσθετα, ο παράγοντας γαδοπεντετικό οξύ, χορηγούμενος ενδοαρθρικός (μέσα στην άρθρωση) μπορεί να συνεχίσει να χρησιμοποιείται για σαρώσεις αρθρώσεων, επειδή η δόση γαδολινίου που χρησιμοποιείται για ενδοαρθρικές ενέσεις είναι πολύ χαμηλή.

Η χρήση όλων των υπολοίπων ενδοφλεβίων γραμμικών προϊόντων (γαδοδιαμίδα, γαδοπεντετικό οξύ και γαδοβερσεταμίδα) θα πρέπει να ανασταλεί στην ΕΕ.

Μια άλλη κατηγορία παραγόντων που περιέχουν γαδολίνιο, γνωστοί ως μακροκυκλικοί παράγοντες, (γαδοβουτρόλη, γαδοτετικό οξύ και γαδοτεριδόλη) είναι πιο σταθεροί και έχουν μικρότερη τάση να απελευθερώνουν γαδολίνιο σε σχέση με τους γραμμικούς παράγοντες. Προϊόντα που περιέχουν αυτούς του παράγοντες μπορούν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο των εγκεκριμένων τους



ενδείξεων αλλά στις ελάχιστες δόσεις που ενισχύουν ικανοποιητικά τις απεικονίσεις και μόνο στις περιπτώσεις όπου σαρώσεις σώματος χωρίς ενίσχυση απεικόνισης δεν είναι κατάλληλες.

Η αναστολή ή οι περιορισμοί σε γραμμικούς σκιαγραφικούς παράγοντες μπορεί να αρθούν εάν οι ενδιαφερόμενες εταιρείες προσκομίσουν στοιχεία για νέα οφέλη σε μια προσδιορισμένη ομάδα ασθενών που υπερτερούν του κινδύνου εναπόθεσης γαδολινίου στον εγκέφαλο ή εάν οι εταιρείες μπορούν να τροποποιήσουν τα προϊόντα τους, έτσι ώστε να μην απελευθερώνουν σημαντική ποσότητα γαδολινίου ή προκαλούν την κατακράτηση του στους ιστούς.

Η επιστημονική επανεξέταση του EMA όσον αφορά στην εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο και άλλους ιστούς έχει πλέον ολοκληρωθεί. Οι τελικές συστάσεις έχουν αποσταλεί στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε μια τελική, νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Προϊόν	Τύπος (σκεύασμα)	Σύσταση
Artirem / Dotarem (γαδοτερικό οξύ)	μακροκυκλικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	διατήρηση
Artirem / Dotarem (γαδοτερικό οξύ)	μακροκυκλικός (ενδοαρθρική χορήγηση)	διατήρηση
Gadovist (γαδοβουτρόλη)	μακροκυκλικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	διατήρηση
Magnevist (γαδοπεντετικό οξύ)	γραμμικός (ενδοαρθρική χορήγηση)	διατήρηση
Magnevist (γαδοπεντετικό οξύ)	γραμμικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	αναστολή
Multihance (γαδομπενικό οξύ)	γραμμικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	περιορισμός χρήσης μόνο σε σαρώσεις ήπατος
Omniscan (γαδοδιαμιδη)	γραμμικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	αναστολή
Optimark (γαδοβερσεταμιδη)	γραμμικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	αναστολή
Primovist (γαδοξετικό οξύ)	γραμμικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	διατήρηση
Prohance (γαδοτεριδόλη)	μακροκυκλικός (ενδοφλέβια χορήγηση)	διατήρηση

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Οι σκιαγραφικοί παράγοντες γαδολινίου χορηγούνται σε ασθενείς κατά τη διάρκεια σαρώσεων του σώματος έτσι ώστε να ληφθεί μια ευκρινής εικόνα από το εσωτερικό του σώματος.
- Είναι γνωστό ότι μικρές ποσότητες γαδολινίου μπορεί να παραμείνουν στον εγκέφαλο μετά από μια σάρωση με αυτούς τους παράγοντες, παρόλο που επί του παρόντος δεν υπάρχει κανένα στοιχείο ότι αυτές οι μικρές ποσότητες προκαλούν οποιαδήποτε βλάβη.
- Ως προληπτικό μέτρο, οι ιατροί θα διακόψουν τη χρήση ορισμένων σκιαγραφικών παραγόντων που χορηγούνται ενδοφλεβίως, ενώ κάποιοι άλλοι θα χρησιμοποιούνται μόνο όταν οι άλλοι παράγοντες δεν είναι κατάλληλοι (π.χ. σαρώσεις ήπατος).

- Οι σκιαγραφικοί παράγοντες γαδολινίου είναι απαραίτητοι για τη διάγνωση μεγάλου εύρους απειλητικών για τη ζωή νόσων και νόσων που επιφέρουν αναπηρίες.
- Εάν απαιτείται σάρωση με χρήση σκιαγραφικού παράγοντα γαδολινίου που θα βοηθήσει στην θεραπεία σας, ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει τη χαμηλότερη δόση που απαιτείται για μια ευκρινή εικόνα.
- Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη σάρωση, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο έχει επιβεβαιωθεί με φασματομετρία μάζας και αυξάνει ως προς την ένταση σήματος στον εγκεφαλικό ιστό.
- Δεδομένα για τη σταθερότητα, καθώς και μελέτες *in vitro* και μη κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι οι γραμμικοί παράγοντες γαδολινίου απελευθερώνουν γαδολίνιο από τα μόρια-συνδέτες σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι μακροκυκλικοί παράγοντες γαδολινίου.
- Δεν έχουν διαπιστωθεί νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γνωστικές ή κινητικές διαταραχές από την εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο με οποιονδήποτε παράγοντα γαδολινίου.
- Οι άδειες κυκλοφορίας για τους ενδοφλεβίως χορηγούμενους γραμμικούς παράγοντες γαδοδιαμίδη και γαδοβερσεταμίδη, καθώς και το σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης του γραμμικού παράγοντα γαδοπεντετικό οξύ, έχουν πλέον ανασταλεί στην ΕΕ.
- Δύο ενδοφλεβίως χορηγούμενοι γραμμικοί παράγοντες –γαδοξετικό οξύ και γαδομπενικό οξύ– θα παραμείνουν διαθέσιμοι λόγω του ότι αυτοί οι παράγοντες προσλαμβάνονται από το ήπαρ και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση ανεπαρκώς αγγειωμένων ηπατικών αλλοιώσεων, ιδιαίτερα στην καθυστερημένη φάση απεικόνισης, η μελέτη της οποίας δεν είναι επαρκής με άλλους παράγοντες.
- Τα ενδοαρθρικά σκευάσματα του γραμμικού παράγοντα γαδοπεντετικό οξύ θα συνεχίσουν να είναι διαθέσιμα, επειδή η δόση γαδολινίου που απαιτείται για αυτές τις σαρώσεις είναι πολύ χαμηλή.
- Όλοι οι μακροκυκλικοί παράγοντες που επανεξετάστηκαν –γαδοβουτρόλη, γαδοτετικό οξύ και γαδοτεριδόλη– θα παραμείνουν επίσης διαθέσιμοι.
- Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να χρησιμοποιούν σκιαγραφικά γαδολινίου μόνο όταν δεν είναι δυνατή η λήψη βασικών διαγνωστικών πληροφοριών χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού (ενισχυμένη σάρωση).
- Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει πάντα να χρησιμοποιούν τη χαμηλότερη δόση που παρέχει επαρκή ενίσχυση σάρωσης για τη διάγνωση.
- Οι πληροφορίες προϊόντος για τους σκιαγραφικούς παράγοντες γαδολινίου που θα παραμείνουν στην αγορά της ΕΕ θα επικαιροποιηθούν αναλόγως.
- Οι επαγγελματίες υγείας στην ΕΕ θα λάβουν επίσης μια επιστολή με πληροφορίες σχετικά με την επιστημονική επανεξέταση του EMA για τους σκιαγραφικούς παράγοντες γαδολινίου.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα

Οι σκιαγραφικοί παράγοντες γαδολινίου χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της ποιότητας της απεικόνισης από συστήματα μαγνητικού συντονισμού. Αυτές οι σαρώσεις σώματος βασίζονται σε μαγνητικά πεδία που παράγονται από μόρια νερού στο σώμα. Το γαδολίνιο, μόλις χορηγηθεί με ένεση στον ασθενή, αλληλεπιδρά με τα μόρια νερού. Ως αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης, τα μόρια νερού παρέχουν ισχυρότερο σήμα και αυτό βοηθά στην ευκρινέστερη απεικόνιση.

Η παρούσα επανεξέταση αφορά παράγοντες που περιέχουν τις ακόλουθες δραστικές ουσίες: γαδομπενικό οξύ, γαδοβουτρόλη, γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ, γαδοτερικό οξύ, γαδοτεριδόλη, γαδοβερσεταμίδη και γαδοξετικό οξύ.

Τα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο είναι εγκεκριμένα στην πλειονότητά τους, σε εθνικό επίπεδο στην ΕΕ. Το OptiMARK (γαδοβερσεταμίδη) είναι ο μοναδικός σκιαγραφικός παράγοντας γαδολινίου που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας με κεντρική διαδικασία μέσω του EMA στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση των σκιαγραφικών παραγόντων γαδολινίου άρχισε στις 17 Μαρτίου 2016 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής δυνάμει του [άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η οποία είναι αρμόδια για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και διατύπωσε σύνολο συστάσεων τον Μάρτιο του 2017.

Κατόπιν αιτήματος από τις ενδιαφερόμενες φαρμακευτικές εταιρείες, η PRAC επανεξέτασε τις αρχικές της συστάσεις. Οι τελικές συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού.

Το τελικό στάδιο της διαδικασίας επανεξέτασης ήταν η έκδοση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μιας νομικά δεσμευτικής απόφασης που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ. Ημερομηνία απόφασης της Επιτροπής: 23/11/2017.