

## Otázky a odpovědi týkající se posouzení kontrastních látek s obsahem gadolinia

Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila přezkum rizika rozvoje nefrogenní systémové fibrózy (NSF) u pacientů, kterým jsou podávány kontrastní látky s obsahem gadolinia. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že za účelem minimalizace rizika rozvoje NSF v souvislosti s užíváním těchto přípravků je třeba zařadit do informací o použití těchto přípravků řadu opatření.

Přezkoumání bylo provedeno na základě předložení záležitosti k posouzení podle článků 31<sup>1</sup> a 20<sup>2</sup>.

### Co jsou kontrastní látky s obsahem gadolinia?

Kontrastní látky s obsahem gadolinia jsou diagnostické látky používané u pacientů, kteří podstupují vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Obsahují gadolinium, „kov vzácných zemin“, které se používá jako „kontrastní látka“ pro lepší zviditelnění vnitřních struktur těla na snímku. Přípravky používají pouze lékaři specializovaní na vyšetřování MR. Injekce s kontrastní látkou se pacientovi podává těsně před nebo v průběhu vyšetření.

Kontrastní látky s obsahem gadolinia obsahují devět různých léčivých látek:

kyselinu gadobenovou, gadobutrol, gadodiamid, gadofosveset, kyselinu gadopentetovou, kyselinu gadoterovou, gadoteridol, gadoversetamid a kyselinu gadoxetovou.

Většina těchto přípravků je schválena vnitrostátními postupy. Dvěma z těchto přípravků – OptiMARK (gadoversetamid) a Vasovist (gadofosveset) – bylo uděleno rozhodnutí o registraci platné pro celou Evropskou unii (EU).

### Proč byly kontrastní látky s obsahem gadolinia posuzovány?

Souvislost mezi používáním kontrastních látek s obsahem gadolinia a rozvojem NSF byla poprvé zaznamenána v lednu 2006, kdy byly v Dánsku a Rakousku hlášeny případy onemocnění u pacientů s ledvinovými potížemi, kteří podstoupili vyšetření MR. NSF je vzácné onemocnění, které způsobuje ztlustění kůže a pojivové tkáně u pacientů se závažným onemocněním ledvin. Může postihovat několik orgánů, jako například játra, srdce a plíce.

V průběhu roku 2007 byly hlášeny další případy tohoto onemocnění a pracovní skupina pro farmakovigilanci výboru CHMP (PhVWP) vedla několik diskuzí zaměřených na způsob, jakým lze riziko rozvoje NSF snížit.

<sup>1</sup> Článek 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, řízení v zájmu Společenství.

<sup>2</sup> Článek 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

V prosinci 2007 se sešla Vědecká poradní skupina (SAG) výboru CHMP pro diagnostiku, aby posoudila postoj skupiny PhVWP. Skupina SAG sdílela stejný názor se skupinou PhVWP, a sice že riziko rozvoje NSF závisí na typu použité kontrastní látky s obsahem gadolinia, a doporučila proto rozdělit tyto látky do tří skupin:

- **vysoce rizikové:** gadoversetamid (přípravek OptiMARK), gadodiamid (přípravek Omniscan) a kyselina gadopentetová (přípravky Magnevist, Magnegita a Gado-MRT-ratiopharm);
- **středně rizikové:** gadofosveset (přípravek Vasovist), kyselina gadoxetová (přípravek Primovist) a kyselina gadobenová (přípravek MultiHance);
- **nízce rizikové:** kyselina gadoterová (přípravek Dotarem), gadoteridol (přípravek ProHance) a gadobutrol (přípravek Gadovist).

Skupina SAG rovněž zdůraznila potřebu sjednotit informace o používání těchto přípravků, a to především u skupin vysoce rizikových pacientů, jako jsou těhotné a kojící ženy, děti, starší pacienti a pacienti, kteří podstupují transplantaci jater.

V listopadu 2008 požádala dánská regulační agentura pro léčivé přípravky výbor CHMP o provedení hodnocení rizika rozvoje NSF v souvislosti s používáním kontrastních látek s obsahem gadolinia, které nejsou registrovány centrálně, a o doporučení opatření, která by snížila toto riziko. Současně požádala Evropská komise výbor CHMP o provedení stejného hodnocení pro centrálně registrované látky.

#### **Které údaje výbor CHMP přezkoumal?**

Výbor CHMP provedl hodnocení všech dostupných informací týkajících se rizika rozvoje NSF v souvislosti s používáním kontrastních látek s obsahem gadolinia především u pacientů s onemocněním ledvin a u pacientů, kteří podstupují transplantaci jater, u novorozenců, starších pacientů, těhotných a kojících žen. Toto hodnocení zahrnovalo informace z předklinických a klinických studií a rovněž informace poskytnuté výrobcí těchto léčivých přípravků.

#### **Jaké jsou závěry výboru CHMP?**

Na základě vyhodnocení aktuálně dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru souhlasil výbor CHMP s rozdělením kontrastních látek s obsahem gadolinia do skupin látek s vysokým, středním a nízkým rizikem rozvoje NSF, které vypracovala skupina SAG. Výbor CHMP však na základě chemicko-fyzikálních vlastností, studií na zvířatech a počtu celosvětově hlášených případů NSF dospěl k názoru, že ve skupině s vysokým rizikem rozvoje NSF je riziko u gadoversetamidu a gadodiamidu vyšší než u kyseliny gadopentetové. Výbor rovněž dospěl k názoru, že dalším faktorem, který může přispívat k riziku rozvoje NSF, je způsob používání těchto přípravků (např. dávka, četnost a celková doba používání).

Za účelem minimalizace rizika rozvoje NSF výbor doporučil provést řadu změn v informacích o použití těchto přípravků v závislosti na klasifikaci rizika těchto látek.

U vysoce rizikových kontrastních látek s obsahem gadolinia doporučil výbor CHMP následující:

- nesmí být podávány pacientům se závažným onemocněním ledvin, pacientům v době transplantace jater a novorozencům mladším čtyř týdnů s nezralostí ledvinných funkcí;
- jejich dávka by měla být omezena na minimální doporučenou dávku u pacientů se středně závažným onemocněním ledvin a kojenců do jednoho roku věku, přičemž mezi jednotlivými vyšetřeními by mělo uplynout alespoň sedm dní;
- v rámci opatření je třeba přerušit kojení na dobu alespoň 24 hodin po podání látky s vysokým rizikem;
- u všech pacientů by měly být před podáním těchto látek laboratorně vyšetřeny ledvinné funkce.

U středně a nízké rizikových látek doporučil výbor CHMP následující:

- informace o použití by měly obsahovat upozornění týkající se používání těchto přípravků u pacientů se závažným onemocněním ledvin a pacientů, kteří podstupují transplantaci jater;
- jejich dávka by měla být omezena na minimální doporučenou dávku u pacientů se závažným onemocněním ledvin, pacientů v době transplantace jater a novorozenců a kojenců do jednoho roku věku, přičemž mezi jednotlivými vyšetřeními by mělo uplynout alespoň sedm dní;
- rozhodnutí o pokračování nebo přerušení kojení na dobu alespoň 24 hodin po provedení vyšetření by měl učinit lékař a matka;
- u všech pacientů se doporučuje provést před podáním těchto látek laboratorní vyšetření ledvinných funkcí.

Informace o použití všech kontrastních látek s obsahem gadolinia by měly obsahovat:

- upozornění, že především starší pacienti mohou být ohroženi rozvojem NSF vzhledem k tomu, že schopnost jejich ledvin odstranit gadolinium z těla je snížena;
- informaci, že nejsou k dispozici žádné důkazy na podporu zahájení hemodialýzy (technika čištění krve) k zabránění rozvoje NSF nebo k její léčbě u pacientů, kteří dosud nejsou na hemodialýze;
- informace o případech NSF hlášených u každé jednotlivé látky.

Výbor CHMP doporučil provést další studie zaměřené na dlouhodobou retenci gadolinia v lidských tkáních (například v kostech), které se uvolňují z kontrastních látek s obsahem gadolinia.

Sdělení obsahující klíčové informace tohoto přezkumu bude poskytnuto lékařům na národní úrovni.

#### **Jaká jsou doporučení pro pacienty a lékaře, kteří léčivé přípravky předepisují?**

- Kontrastní látky s obsahem gadolinia zůstávají i nadále vhodnými diagnostickými přípravky pro použití u pacientů, kteří podstupují vyšetření MR, avšak lékaři by si především u pacientů s onemocněním ledvin a u ostatních skupin vysoce rizikových pacientů měli být vědomi rizika rozvoje NSF spojeného s používáním těchto látek.
- Tyto přípravky by se měly používat pouze v souladu s aktualizovanými informacemi o použití přípravku.
- Lékaři by měli do pacientovy dokumentace zaznamenat druh a dávku použité kontrastní látky.
- Pacienti, kteří mají jakékoli otázku, by se měli obrátit na svého lékaře.

Evropská komise vydala rozhodnutí dne 1. července 2010.