

Jautājumi un atbildes par gadolīniju saturošu kontrastvielu lietas pārskatīšanu

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi nefrogēniskas sistēmiskas fibrozes (*NSF*) riska pārskatīšanu pacientiem, kuri saņem gadolīniju saturošas kontrastvielas. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka šo zāļu parakstīšanas informācijā jāiekļauj vairāki pasākumi, lai mazinātu ar to lietošanu saistītas *NSF* risku.

Pārskatīšanu veica kā pārskatīšanas procedūras saskaņā ar 31. pantu¹ un 20. pantu².

Kas ir gadolīniju saturošas kontrastvielas?

Gadolīniju saturošas kontrastvielas ir diagnostiski līdzekļi, ko lieto pacientiem, kam veic magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (*MRA*) skenēšanu. Tie satur gadolīniju jeb retu zemes metālu, ko lieto kā kontrastu uzlabojošu vielu, lai skenējumā labāk redzētu ķermeņa iekšpusi. Šīs zāles lieto vienīgi MR speciālisti. Pacientiem kontrastvielas injekciju veic tieši pirms skenēšanas vai tās laikā.

Gadolīniju saturošās kontrastvielas ietver deviņas dažādas aktīvās vielas: gadobēnskābi, gadobutrolu, gadodiamīdu, gadofosvesetu, gadopentētīkskābi, gadotērikskābi, gadoteridolu, gadoversetamīdu un gadoksetīkskābi.

Lielākā daļa šo zāļu ir reģistrētas valstu līmenī. Divi līdzekļi – *OptiMARK* (gadoversetamīds) un *Vasovist* (gadofosvesets) – ir saņēmuši visā Eiropas Savienībā (*ES*) derīgas reģistrācijas apliecības.

Kādēļ pārskatīja gadolīniju saturošo kontrastvielu lietu?

Saistību starp gadolīniju saturošo kontrastvielu lietošanu un *NSF* pirmo reizi novēroja 2006. gada janvārī, kad par šīs slimības gadījumiem tika ziņots Dānijā un Austrijā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta *MRA* skenēšana. *NSF* ir reti sastopama slimība, kas izraisa ādas un saistaudu sabiezēšanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Tā var skart vairākus orgānus, piemēram, aknas, plaušas un sirdi.

2007. gadā ziņojumu skaits par slimības gadījumiem palielinājās, un *CHMP* farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*) veica vairākas apspriedes, lai noskaidrotu, kā varētu mazināt *NSF* risku.

¹ Grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pants, pārskatīšanas procedūra Kopienas interesēs.

² Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pants.

2007. gada decembrī tika sasaukta *CHMP* Zinātniskā konsultatīvā grupa (*SAG*) diagnostikas jautājumos, lai apspriestu *PhVWP* pieeju. *SAG* vienojās ar *PhVWP*, ka *NSF* rašanās risks ir atkarīgs no lietotās gadolīniju saturošās kontrastvielas veida, un ieteica šos līdzekļus iedalīt trīs grupās:

- **augsts risks:** gadoversetamīds (*OptiMARK*), gadodiamīds (*Omniscan*) un gadopentētikskābe (*Magnevist*, *Magnegita* un *Gado-MRT-ratiopharm*);
- **vidējs risks:** gadofosvesets (*Vasovist*), gadoksetikskābe (*Primovist*) un gadobenikskābe (*MultiHance*);
- **zems risks:** gadoterikskābe (*Dotarem*), gadoteridols (*ProHance*) un gadobutrols (*Gadovist*).

SAG arī uzsvēra nepieciešamību saskaņot parakstīšanas informāciju attiecībā uz šo līdzekļu lietošanu īpaši augsta riska grupām, piemēram, grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, bērniem, gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem, kuriem veikta aknu transplantācija.

Līdz ar to 2008. gada novembrī Dānijas zāļu regulējošā aģentūra lūdza *CHMP* novērtēt *NSF* risku ne-centralizēti reģistrētām gadolīniju saturošām kontrastvielām un ieteikt, kādus pasākumus varētu veikt šā riska mazināšanai. Tajā pašā laikā Eiropas Komisija lūdza *CHMP* veikt tādu pašu novērtējumu centrāli reģistrētiem līdzekļiem.

Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

CHMP novērtēja visu pieejamo informāciju par *NSF* risku saistībā ar gadolīniju saturošu kontrastvielu lietošanu, jo īpaši to, kuras izmanto pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija, jaundzimušajiem un zīdaiņiem, gados vecākiem cilvēkiem un grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Tā ietvēra arī informāciju no preklīniskiem un klīniskiem pētījumiem, kā arī zāļu ražotāju uzņēmumu sniegto informāciju.

Kādi ir *CHMP* secinājumi?

Ņemot vērā tobrīd pieejamos datus un zinātniskās apspriedes Komitejā, *CHMP* apstiprināja *SAG* klasifikāciju gadolīniju saturošām kontrastvielām, iedalot tās augsta, vidēja un zema riska līdzekļos atbilstoši *NSF* izraisīšanas riskam. Tomēr *CHMP* atzina, ka, ņemot vērā fizikāli ķīmiskās īpašības, pētījumus ar dzīvniekiem un visā pasaulē ziņoto *NSF* gadījumu skaitu, augsta riska grupā *NSF* risks, lietojot gadoversetamīdu un gadodiamīdu, ir augstāks nekā, lietojot gadopentētikskābi. Komiteja secināja, ka papildu faktors, kas var palielināt *NSF* risku, ir šo zāļu lietošanas veids (piemēram, deva, lietošanas biežums un ilgums).

Lai mazinātu *NSF* risku, Komiteja ieteica veikt vairākas izmaiņas šo zāļu parakstīšanas informācijā atkarībā no līdzekļu riska klasifikācijas grupas.

Augsta riska gadolīniju saturošām kontrastvielām *CHMP* ieteica, ka:

- tās nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, pacientiem ap aknu transplantācijas laiku un jaundzimušajiem līdz četrus nedēļus vecumam, kam ir diagnosticētas nieru nenobrieduma pazīmes;
- pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un zīdaiņiem līdz viena gada vecumam jālieto tikai mazākā ieteicamā deva, un starp skenēšanas reizēm jābūt vismaz septiņas dienas ilgam starplaikam;
- piesardzības nolūkā zīdīšana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pēc augsta riska līdzekļa ievadīšanas pacientei;
- visiem pacientiem pirms šo līdzekļu saņemšanas jāveic nieru darbības pārbaude, izmantojot laboratoriskas analīzes.

Attiecībā uz vidēja un zema riska līdzekļiem *CHMP* ieteica, ka:

- parakstīšanas informācijā jāiekļauj brīdinājumi par lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija;
- pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, pacientiem ap aknu transplantācijas laiku, jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz viena gada vecumam jālieto tikai mazākā ieteicamā deva, un starp skenēšanas reizēm jābūt vismaz septiņas dienas ilgam starplaikam;
- ārstam un mātei jāpieņem lēmums par zīdīšanas turpināšanu vai pārtraukšanu vismaz 24 stundas pēc skenēšanas;
- visiem pacientiem pirms šo līdzekļu saņemšanas ieteicams veikt nieru darbības pārbaudi, izmantojot laboratoriskas analīzes.

Turklāt visu gadolīniju saturošu kontrastvielu parakstīšanas informācijā jāiekļauj:

- brīdinājums, ka gados vecākiem cilvēkiem var būt īpaši augsts *NSF* risks, jo viņu nieres ir mazāk spējīgas izvadīt gadolīniju no organisma;
- informācija, ka nav pierādījumu, kas atbalstītu hemodialīzes (asins attīrīšanas metode) sākšanu, lai novērstu vai ārstētu *NSF* pacientiem, kam vēl netiek veikta hemodialīze;
- informācija par *NSF* gadījumiem, par kuriem ziņots katram līdzeklim.

CHMP ieteica veikt turpmākus pētījumus par gadolīnija, kas atbrīvojies no gadolīniju saturošām kontrastvielām, ilgstošu aigturi cilvēka audos (piemēram, kaulos).

Informācija par galvenajiem šīs pārskatīšanas procedūras secinājumiem tiks izplatīta ārstiem valstu līmenī.

Kādi ir ieteikumi pacientiem un zāļu parakstītājiem?

- Gadolīniju saturošas kontrastvielas aizvien ir piemēroti diagnostikas līdzekļi lietošanai pacientiem, kuriem veic MRA skenēšanu, bet ārstiem jāzina par iespējamo *NSF* risku, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un citiem augsta riska grupu pacientiem.
- Šīs zāles drīkst lietot tikai saskaņā ar papildināto zāļu parakstīšanas informāciju.
- Ārstiem pacienta dokumentācijā jānorāda lietotās kontrastvielas veids un deva.
- Pacientiem, kuriem rodas jautājumi, jākonsultējas ar ārstu.

Eiropas Komisija lēmumu izsludināja 2010. gada 1. jūlijā.