

Otázky a odpovede týkajúce sa opätovného preskúmania kontrastných látok obsahujúcich gadolínium

Európska agentúra pre lieky ukončila opätovné preskúmanie rizika vzniku nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF) v prípade pacientov, ktorým sa podávajú kontrastné látky obsahujúce gadolínium. Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMEA dospel k záveru, že v informácii o predpisovaní týchto liekov je potrebné uviesť niekoľko opatrení, aby sa minimalizovalo riziko fibrózy NSF v súvislosti s ich použitím.

Toto opätovné preskúmanie sa uskutočnilo na základe konania v súlade s postupmi odporúčanými v článku 31¹ a článku 20².

Čo sú kontrastné látky obsahujúce gadolínium?

Kontrastné látky obsahujúce gadolínium sú diagnostické látky, ktoré sa používajú v prípade pacientov podstupujúcich vyšetrenie prostredníctvom zobrazenia magnetickej rezonancie (MRI). Obsahujú gadolínium, kov vzácnych zemín, ktorý sa používa na zlepšenie kontrastu, čo umožňuje lepšie vidieť vnútro tela na snímke. Tieto lieky používajú len špecialisti na magnetickú rezonanciu. Pacienti dostanú injekciu kontrastnej látky pred snímkovaním alebo počas snímkovania.

Medzi kontrastné látky obsahujúce gadolínium patrí deväť rôznych účinných látok: kyselina gadobénová, gadobutrol, gadodiamid, gadofosveset, kyselina gadopentetová, kyselina gadoterová, gadoteridol, gadoversetamid a kyselina gadoxetová.

Väčšina týchto liekov bola povolená na základe vnútroštátnych postupov. Pre dva z týchto liekov – OptiMARK (gadoversetamid) a Vasovist (gadofosveset) – bolo vydané povolenie na uvedenie na trh, ktoré je platné v celej Európskej únii (EÚ).

Prečo boli kontrastné látky obsahujúce gadolínium opätovne preskúmané?

Súvislosť medzi použitím kontrastných látok obsahujúcich gadolínium a vznikom fibrózy NSF sa prvý raz pozorovala v januári 2006, keď boli v Dánsku a Rakúsku pozorované prípady výskytu tejto choroby v prípade pacientov s problémami s obličkami podstupujúcimi snímkovanie MRI. Fibróza NSF je zriedkavé ochorenie, ktoré spôsobuje zhrubnutie kože a spojivového tkaniva v prípade pacientov, ktorí majú závažné problémy s obličkami. Môže postihnúť niekoľko orgánov, napríklad pečeň, pľúca a srdce.

V roku 2007 bolo pozorovaných viac prípadov výskytu tejto choroby, a pracovná skupina výboru CHMP pre dohľad nad liekmi (PhVWP) niekoľkokrát diskutovala o tom, ako by bolo možné znížiť riziko vzniku fibrózy NSF.

¹ Konanie v záujme Spoločenstva v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

² Článok 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

V decembri 2007 sa zišla Vedecká poradná skupina výboru CHMP pre diagnostiku, aby prediskutovala prístup pracovnej skupiny pre dohľad nad liekmi. Vedecká poradná skupina súhlasila s pracovnou skupinou pre dohľad nad liekmi v tom, že riziko vzniku fibrózy NSF závisí od typu použitej kontrastnej látky obsahujúcej gadolínium, a odporučila, aby tieto látky boli kategorizované do troch skupín:

- **vysoko rizikové:** gadoversetamid (OptiMARK), gadodiamid (Omniscan) a kyselina gadopentetová (Magnevist, MagneGita, a Gado-MRT-ratiopharm),
- **stredne rizikové:** gadofosveset (Vasovist), kyselina gadoxetová (Primovist) a kyselina gadobénová (MultiHance),
- **nízko rizikové:** kyselina gadoterová (Dotarem), gadoteridol (ProHance) a gadobutrol (Gadovist).

Vedecká poradná skupina tiež zdôraznila potrebu harmonizovať informáciu o predpisovaní lieku, pokiaľ ide o použitie týchto látok, a to najmä v prípade vysoko rizikových skupín, napríklad v prípade gravidných a dojčiacich žien, detí, starších pacientov a pacientov postupujúcich transplantáciu pečene.

Regulačná agentúra pre lieky v Dánsku následne v novembri 2008 požiadala výbor CHMP, aby posúdil riziko vzniku fibrózy NSF pre kontrastné látky obsahujúce gadolínium, ktoré neboli povolené centrálné, a aby odporučil opatrenia, ktoré by sa mohli uskutočniť na zníženie tohto rizika. Európska komisia súčasne požiadala výbor CHMP, aby uskutočnil rovnaké hodnotenie pre centrálné povolené látky.

Aké údaje opätovne preskúmal výbor CHMP?

Výbor CHMP posúdil všetky dostupné informácie o rizikách vzniku fibrózy NSF spojenej s používaním kontrastných látok obsahujúcich gadolínium, najmä látok použitých v prípade pacientov s problémami s obličkami a pacientov podstupujúcich transplantáciu pečene, v prípade novorodencov a dojčiat, starších pacientov a žien, ktoré sú gravidné alebo dojčia. Patili k nim informácie z predklinických a klinických štúdií, ako aj informácie, ktoré predložili spoločnosti vyrábajúce tieto lieky.

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor CHMP na základe vyhodnotenia údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, a na základe vedeckej diskusie v rámci výboru schválil klasifikáciu kontrastných látok obsahujúcich gadolínium vypracovanú Vedeckou poradnou skupinou na základe rizika vzniku fibrózy NSF na vysoko rizikové látky, stredne rizikové látky a nízko rizikové látky. Výbor CHMP však uznal, že riziko fibrózy NSF v skupiny vysoko rizikových látok sa na základe fyzikálnochemických vlastností, štúdií na zvieratách a počtu celosvetovo pozorovaných prípadov fibrózy NSF vo svete zdá vyššie pri použití gadoversetamidu a gadodiamidu ako pri použití kyseliny gadopentetovej. Výbor tiež dospel k záveru, že ďalší faktor, ktorý môže prispieť k riziku vzniku fibrózy NSF, je spôsob, akým sa tieto lieky používajú (napríklad dávka, frekvencia a dĺžka podávania).

Na minimalizáciu rizika vzniku fibrózy NSF výbor odporučil niekoľko zmien v informácii o predpisovaní týchto liekov, v závislosti od klasifikácie rizika týchto látok.

Pre vysoko rizikové kontrastné látky obsahujúce gadolínium výbor CHMP vydal tieto odporúčania:

- nesmú sa používať v prípade pacientov so závažnými problémami s obličkami, v prípade pacientov v období transplantácie pečene a v prípade novorodencov mladších ako štyri týždne veku, o ktorých je známe, že majú tzv. nezrelé obličky,
- ich dávka by sa mala obmedziť na minimálnu odporúčanú dávku v prípade pacientov, ktorí majú stredne závažné problémy s obličkami, a v prípade dojčiat do jedného roku veku, a medzi jednotlivými snímkovaniami by mal byť interval najmenej sedem dní,
- pacientka, ktorá dostala látku s vysokým rizikom, má v rámci prevencie najmenej na 24 hodín prerušiť dojčenie,
- u všetkých pacientov je potrebné pomocou laboratórnych testov pred podaním týchto látok skontrolovať, či nemajú problémy s obličkami.

Pre stredne a nízko rizikové látky výbor CHMP vydal tieto odporúčania:

- do informácie o predpisovaní lieku by sa mali pridať upozornenia týkajúce sa použitia týchto látok v prípade pacientov so závažnými problémami s obličkami a pacientov podstupujúcich transplantáciu pečene,
- ich dávka by sa mala obmedziť na minimálnu odporúčanú dávku v prípade pacientov, ktorí majú závažné problémy s obličkami, pacientov v čase transplantácie pečene a v prípade novorodencov a dojčiat do jedného roku veku, a medzi snímkovaniami by mal byť interval najmenej sedem dní,
- rozhodnutie, či pokračovať alebo dočasne zastaviť dojčenie najmenej na 24 hodín po snímkovaní, by mal urobiť lekár a matka,
- všetkým pacientom sa pred užitím týchto látok odporúča vyšetrenie funkcií obličiek pomocou laboratórnych testov.

Informácia o predpisovaní všetkých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium by tiež mala obsahovať:

- upozornenie, že starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku fibrózy NSF, pretože ich obličky majú zníženú schopnosť odstraňovať gadolínium z tela,
- text o tom, že neexistuje dôkaz na podporu začatia hemodialýzy (metóda na čistenie krvi) na prevenciu alebo liečbu fibrózy NSF v prípade pacientov, ktorí ešte nepodstupujú hemodialýzu,
- informáciu o prípadoch fibrózy NSF pozorovaných v prípade každej látky.

Výbor CHMP napokon odporučil, aby sa uskutočnili ďalšie štúdie o dlhodobom zadržiavaní gadolína v ľudských tkanivách (napríklad v kostiach) uvoľneného z kontrastných látok obsahujúcich gadolínium.

Lekárom bude na vnútroštátnej úrovni poskytnutá správa obsahujúca kľúčové informácie z tohto opätovného prieskumu.

Aké sú odporúčania pre pacientov a lekárov predpisujúcich tieto lieky?

- Kontrastné látky obsahujúce gadolínium sú naďalej vhodnými diagnostickými látkami na použitie v prípade pacientov podstupujúcich snímkovanie MRI, ale lekári by si mali uvedomiť súvisiace riziko vzniku fibrózy NSF, najmä v prípade pacientov s problémami s obličkami a iných vysoko rizikových skupín pacientov,
- tieto lieky by sa mali používať len v súlade s aktualizovanou informáciou o predpisovaní lieku,
- lekári by mali do záznamov pacienta zaznamenať typ a dávku použitej kontrastnej látky,
- pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, by sa mali obrátiť na svojho lekára.

Európska komisia vydala rozhodnutie 1. júla 2010.