

Frågor och svar om granskningen av gadoliniuminnehållande kontrastmedel

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avslutat en granskning av risken för nefrogen systemisk fibros (NSF) hos patienter som får gadoliniuminnehållande kontrastmedel. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) har dragit slutsatsen att ett antal åtgärder behöver föras in i förskrivningsinformationen för dessa läkemedel för att minimera risken för NSF i samband med deras användning.

Granskningen genomfördes i enlighet med hänskjutanden enligt ”artikel 31” ⁽¹⁾ och ”artikel 20” ⁽²⁾.

Vad är gadoliniuminnehållande kontrastmedel?

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel är diagnostiska medel som används hos patienter som genomgår undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT). De innehåller gadolinium, en ”sällsynt jordmetall”, som används som ”kontrastförstärkare” för att få tydligare bilder på kroppens inre organ. Läkemedlen används endast av MR-specialister. Patienterna får en injektion av kontrastmedlet precis före eller under undersökningen.

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel inkluderar nio olika aktiva substanser: gadobensyra, gadobutrol, gadodiamid, gadofosveset, gadopentetsyra, gadotersyra, gadoteridol, gadoversetamid och gadoxetinsyra.

De flesta av dessa läkemedel är nationellt godkända. Två av dessa läkemedel – OptiMARK (gadoversetamid) och Vasovist (gadofosveset) – har fått ett godkännande för försäljning som gäller i hela Europeiska unionen (EU).

Varför granskades gadoliniuminnehållande kontrastmedel?

Ett samband mellan användningen av gadoliniuminnehållande kontrastmedel och NSF observerades första gången 2006 när fall av sjukdomen rapporterades i Danmark och Österrike hos patienter med njurproblem, vilka genomgick MRT-undersökningar. NSF är en sällsynt sjukdom som medför förtjockning av hud och bindväv hos patienter med svåra njurproblem. Den kan påverka flera organ såsom lever, lungor och hjärta.

Under 2007 rapporterades fler fall av sjukdomen och CHMP:s arbetsgrupp för farmakovigilans (PhVWP) hade flera diskussioner för att fastställa hur risken för NSF skulle kunna reduceras.

⁽¹⁾ Artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, hänskjutande i enlighet med gemenskapens intresse.

⁽²⁾ Artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

I december 2007 sammanträdde CHMP:s vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) för att diskutera PhVWP:s tillvägagångssätt. SAG enades med PhVWP om att risken för att utveckla NSF beror på vilken typ av gadoliniuminnehållande kontrastmedel som används, och rekommenderade att dessa kontrastmedel skulle delas in i tre grupper:

- **hög risk:** gadoversetamid (OptiMARK), gadodiamid (Omniscan) och gadopentetsyra (Magnevist, Magnegita, samt Gado-MRT-ratiopharm);
- **medelhög risk:** gadofosveset (Vasovist), gadoxetinsyra (Primovist) och gadobensyra (MultiHance);
- **låg risk:** gadotersyra (Dotarem), gadoteridol (ProHance) och gadobutrol (Gadovist).

SAG framhävde också speciellt behovet av att harmonisera förskrivningsinformationen beträffande användningen av dessa kontrastmedel hos högriskgrupper, såsom gravida och ammande kvinnor, barn, äldre och patienter som genomgår levertransplantation.

I november 2008 bad den danska läkemedelsmyndigheten därför CHMP att göra en bedömning av risken för NSF med de gadoliniuminnehållande kontrastmedel som inte var centralt godkända och att rekommendera vilka åtgärder som kunde vidtas för att minska denna risk. Samtidigt bad Europeiska kommissionen CHMP att göra samma bedömning av centralt godkända kontrastmedel.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP har bedömt all tillgänglig information om riskerna för NSF i samband med användning av gadoliniuminnehållande kontrastmedel, särskilt sådana som används hos patienter med njurproblem och patienter som får levertransplantation, hos nyfödda och spädbarn, äldre och kvinnor som är gravida eller ammar. Denna omfattade information från prekliniska och kliniska studier, samt information som lämnats av de företag som tillverkar läkemedlen.

Vilka slutsatser drog CHMP?

Baserat på utvärderingen av de data som för närvarande finns tillgängliga och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén, samtyckte CHMP till SAG:s klassificering av gadoliniuminnehållande kontrastmedel i medel med hög, medelhög och låg risk baserat på risken för att de ska orsaka NSF. CHMP insåg att inom högriskgruppen förefaller dock risken för NSF med gadoversetamid och gadodiamid vara högre än med gadopentetsyra, baserat på fysikalisk-kemiska egenskaper, studier på djur och antalet rapporterade fall av NSF globalt. Kommittén kom också fram till att ytterligare en faktor som kan bidra till risken för NSF är det sätt som dessa läkemedel används på (såsom dosen, hur ofta de ges och hur länge).

För att minimera risken för NSF rekommenderade kommittén ett antal ändringar i förskrivningsinformationen för dessa läkemedel, beroende på riskklassificeringen av medlen.

För gadoliniuminnehållande kontrastmedel med hög risk rekommenderade CHMP att:

- de inte får användas hos patienter med svåra njurproblem, hos patienter vid tidpunkten för levertransplantation och hos nyfödda barn som är yngre än fyra veckor och som man vet har omogna njurar;
- dosen ska begränsas till lägsta rekommenderade dos hos patienter med måttliga njurproblem och hos spädbarn upp till ett års ålder, och det ska vara minst sju dagar mellan undersökningarna.
- för säkerhets skull ska amning upphöra i minst 24 timmar efter att patienten har fått ett högriskmedel;
- alla patienter ska undersökas med avseende på njurproblem med hjälp av laboratorietester innan de får dessa medel.

För medel med medelhög och låg risk rekommenderar CHMP att:

- varningar för användning hos patienter med svåra njurproblem och patienter som får en levertransplantation ska läggas till i förskrivningsinformationen;
- dosen ska begränsas till lägsta rekommenderade dos hos patienter med svåra njurproblem, patienter vid tidpunkten för levertransplantation, samt nyfödda och spädbarn upp till ett års ålder, och det ska vara minst sju dagar mellan undersökningarna;
- beslutet att fortsätta eller upphöra med amning i minst 24 timmar efter en undersökning ska fattas av läkaren och mamman;
- undersökning med avseende på njurproblem med hjälp av laborietester rekommenderas för alla patienter innan de får dessa medel.

Dessutom ska förskrivningsinformationen för alla gadoliniuminnehållande kontrastmedel innehålla:

- en varning om att äldre kan löpa särskilt hög risk för NSF, eftersom deras njurar har sämre förmåga att avlägsna gadolinium från kroppen;
- en uppgift om att det inte finns några bevis som stödjer att hemodialys (en blodrenande teknik) bör påbörjas för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys;
- information om de fall av NSF som rapporterats för varje medel.

Slutligen rekommenderade CHMP att ytterligare studier bör genomföras på långsiktig retention (kvarhållande) i humana vävnader (såsom benvävnad) av gadolinium som frisatts från gadoliniuminnehållande kontrastmedel.

Ett meddelande innehållande de viktigaste budskapen från denna granskning kommer att distribueras till läkare på nationell nivå.

Vilka är rekommendationerna för patienter och förskrivare?

- Gadoliniuminnehållande kontrastmedel är fortfarande lämpliga diagnostiska medel för användning hos patienter som genomgår MRT-undersökning, men läkarna bör vara medvetna om de åtföljande riskerna för NSF, speciellt hos patienter med njurproblem och andra högriskgrupper.
- Dessa läkemedel ska endast användas i enlighet med den uppdaterade förskrivningsinformationen.
- Läkarna ska registrera vilken typ och dos av kontrastmedel som används i patientens journal.
- Patienter som har frågor ska tala med sin läkare.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 1 juli 2010.