

Teave gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete läbivaatamise kohta

Euroopa Ravimiamet on lõpetanud gadoliiniumi sisaldavaid kontrastaineid saavatel patsientidel esineva nefrogeense süsteemse fibroosi (NSFi) riski läbivaatamise. Ameti inimravimite komitee on jõudnud järeldusele, et nende ravimite määramise teavet tuleb täiendada mitme meetmega, et minimeerida nende kasutamisega seotud NSFi tekke riski.

Läbivaatamine toimus artikli 31¹ ja artikli 20² kohaste esildismenetluste korras.

Mis on gadoliiniumi sisaldavad kontrastained?

Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained on diagnostilised ained, mida kasutatakse patsientidel, kellele tehakse magnetresonantstomograafia (MRI). Need ained sisaldavad haruldast muldmetalli gadoliiniumi, mida kasutatakse kontrastsuse suurendamiseks, et muuta organismi sisemus skaneerimise ajal paremini nähtavaks. Kõnealuseid ravimeid kasutavad ainult MRI-spetsialistid. Patsientidele süstitakse kontrastainet vahetult enne skaneerimist või skaneerimise ajal.

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete hulka kuulub üheksa toimeainet: gadobeenhape, gadobutrool, gadodiamiid, gadofosveset, gadopenteethape, gadoteerhape, gadoteridool, gadoversetamiid ja gadokseethape.

Enamik neid ravimeid on heaks kiidetud riikliku menetluse kaudu. Kaks nendest – OptiMARK (gadoversetamiid) ja Vasovist (gadofosveset) – on saanud kogu Euroopa Liidus kehtiva müügiloa.

Mis oli gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete läbivaatamise põhjus?

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamise ja NSFi tekke seost täheldati esimest korda 2006. aasta jaanuaris, mil Taanis ja Austrias avastati NSFi juhud nende neeruprobleemidega patsientide seas, kellele tehti MRI. NSF on harvaesinev haigus, mis põhjustab tõsiste neeruprobleemidega patsientidel naha ja sidekoe paksenemist. Haigus võib mõjutada mitut organit, näiteks maksa, kopse ja südant.

2007. aasta jooksul avastati veel haigusjuhtusid ning inimravimite komitee ravimiohutuse järelevalve töörühm korraldas mitu arutelu, et teha kindlaks, kuidas oleks võimalik NSFi riski vähendada.

¹ Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikkel 31, esildise tegemine ühenduse huvides.

² Määruse (EÜ) nr 726/2004 artikkel 20.

2007. aasta detsembris kutsuti kokku inimravimite komitee diagnostika teadusnõuanderühm, et arutada ravimiohutuse järelevalve tööühma lähenemist. Teadusnõuanderühm nõustus ravimiohutuse järelevalve tööühma seisukohaga, et NSF-i tekke risk sõltub kasutatava gadoliiniumi sisaldava kontrastaine tüübist, ning soovitas jagada need ained kolme rühma:

- **suure riskiga ained:** gadoversetamiid (OptiMARK), gadodiamiid (Omniscan) ja gadopenteethape (Magnevist, Magnegita ja Gado-MRT-ratiopharm);
- **keskmise riskiga ained:** gadofosveset (Vasovist), gadokseethape (Primovist) ja gadobeenhape (MultiHance);
- **väikese riskiga ained:** gadoteerhape (Dotarem), gadoteridool (ProHance) ja gadobutrool (Gadovist).

Teadusnõuanderühm tõi samuti välja vajaduse ühtlustada nende ainete kasutamise teave, eelkõige kõrge riskiastmega rühmade seas, nagu näiteks rasedad ja imetavad naised, lapsed, eakad ja patsiendid, kellele tehakse maksasiirdamine.

2008. aasta novembris palus Taani ravimiamet inimravimite komiteel korraldada mittetsentraliseeritud korras müügiloo saanud gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamisega seotud NSF-i riski hindamine ning soovitada meetmeid selle riski vähendamiseks. Samal ajal tegi Euroopa Komisjon inimravimite komiteele ülesandeks hinnata samal moel tsentraliseeritud korras müügiloo saanud aineid .

Millised andmed inimravimite komitee läbi vaatas?

Inimravimite komitee hindas kõiki kättesaadavaid andmeid NSF-i riski kohta gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamisel, eelkõige seoses nende kasutamisega patsientidel, kellel on neeruprobleemid või kellele tehakse maksasiirdamine, vastsündinutel ja imikutel, eakatel ning rasedatel ja imetavatel naistel. Need andmed sisaldasid prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest, samuti kõnealuseid ravimeid tootvatelt ettevõtetelt saadud teavet.

Millised on inimravimite komitee järeldused?

Praeguseks kättesaadavate andmete hindamise ja komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal nõustus inimravimite komitee teadusnõuanderühma soovitusel jagada gadoliiniumi sisaldavad kontrastained NSF-i põhjustamise riski alusel suure, keskmise ja väikese riskiga aineteks. Samas märkis inimravimite komitee, et füüsikalise-keemiliste omaduste, loomkatsete ja kogu maailmas täheldatud NSF-i juhtude arvu põhjal otsustades näib NSF-i risk olevat suure riskiga ainete rühmas gadoversetamiidi ja gadodiamiidi korral suurem kui gadopenteethappe korral. Samuti jõudis komitee järeldusele, et üks NSF-i riski mõjutada võiv lisategur on nende ravimite kasutamise viis (näiteks annus, manustamise sagedus ja kestus).

NSF-i riski minimeerimiseks soovitas komitee teha nende ainete riskiklassi alusel nende määramise teabes mitu muudatust.

Gadoliiniumi sisaldavate suure riskiga kontrastainete korral olid inimravimite komitee soovitusel järgmised:

- neid ei tohi kasutada tõsiste neeruprobleemidega patsientidel, maksasiirdamise perioodil ja alla nelja nädala vanustel vastsündinutel, kelle neerud ei ole veel täielikult välja arenenud;
- mõõdukate neeruprobleemidega patsientidele ja kuni aasta vanustele imikutele tuleks manustada väikseim soovitatav annus ning skaneerimiste vahele peaks jääma vähemalt seitse päeva;
- ettevaatusabinõuna tuleks imetamine katkestada vähemalt 24 tunniks alates suure riskiga aine manustamisest patsiendile;
- enne nende ainete manustamist tuleks laborikatsete abil kontrollida kõiki patsiente neeruprobleemide suhtes.

Keskmise ja väikese riskiga kontrastainete korral olid inimravimite komitee soovitusel järgmised:

- nende määramist puudutavat teavet tuleks täiendada hoiatustega nende kasutamise kohta tõsiste neeruprobleemidega patsientidel ja patsientidel, kellele tehakse maksasiirdamine;
- tõsiste neeruprobleemidega patsientidele, patsientidele maksasiirdamise perioodil, vastündinutele ja kuni aasta vanustele imikutele tuleks manustada väikseim soovitatav annus ning skaneerimiste vaheline periood peaks olema vähemalt seitse päeva;
- otsuse imetamist jätkata või katkestada see vähemalt 24 tunniks alates suure riskiga aine manustamisest patsiendile peaksid tegema arst ja ema;
- enne nende ainete manustamist on soovitatav kontrollida kõiki patsiente laborikatsete abil neeruprobleemide suhtes.

Lisaks sellele peaks kõikide gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete määramist puudutav teave sisaldama:

- hoiatust, et eakatel võib NSF-i risk olla tavapärasest suurem, sest nende neerud ei väljuta gadoliiniumi organismist nii tõhusalt;
- hoiatust selle kohta, et puuduvad tõendid, mis toetaksid hemodialüüsi (vere puhastamistehnika) rakendamist NSF-i ennetamiseks või raviks patsientidel, kellele ei tehta juba hemodialüüsi;
- teavet iga aine puhul täheldatud NSF-i juhtude kohta.

Lõpuks soovitas inimravimite komitee korraldada lisauuringud gadoliiniumi sisaldavatest kontrastainetest vabaneva gadoliiniumi pikaajalise püsimise kohta inimese kudedes (näiteks luukoes).

Käesoleva läbivaatamise peamisi seisukohti sisaldavat teatist levitatakse arstide hulgas liikmesriikides.

Millised on soovitusel patsientidele ja ravimite määrajatele?

- Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained on endiselt sobivad diagnostilised ained MRI tegemiseks, kuid arstid peaksid olema teadlikud nendega seotud NSF-i riskist, eelkõige neeruprobleemidega patsientide ja teiste kõrge riskiastmega rühmade puhul.
- Neid ravimeid tuleks kasutada üksnes kooskõlas määramist puudutava ajakohastatud teabega.
- Arstid peaksid märkima patsiendikaardile kasutatud kontrastaine tüübi ja annuse.
- Patsiendid peaksid küsimuste korral rääkima oma raviarstiga.

Euroopa Komisjon võttis oma otsuse vastu 1. juulil 2010.