

Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny środków kontrastowych zawierających gadolin

Europejska Agencja Leków zakończyła ponowną ocenę ryzyka nerkopochodnego włóknienia układułowego (ang. nephrogenic systemic fibrosis, NSF) u pacjentów otrzymujących środki kontrastowe zawierające gadolin. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia NSF w związku ze stosowaniem wymienionych leków do informacji o produkcie należy wprowadzić wiele informacji dotyczących środków ostrożności.

Ponowną ocenę przeprowadzono w ramach procedur arbitrażu na mocy art. 31¹ i art. 20².

Co to są środki kontrastowe zawierające gadolin?

Środki kontrastowe zawierające gadolin to środki diagnostyczne stosowane u pacjentów podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Zawierają one gadolin, metal ziem rzadkich, który jest stosowany jako „wzmacniacz kontrastu” w celu wyraźniejszego uwidocznienia wnętrza ciała na obrazie. Leki te są stosowane wyłącznie przez lekarzy specjalistów wykonujących badania metodą rezonansu magnetycznego. Pacjentom wstrzykuje się środek kontrastowy bezpośrednio przed badaniem lub w trakcie badania.

Do środków kontrastowych zawierających gadolin zalicza się dziewięć różnych substancji czynnych: kwas gadobenowy, gadobutrol, gadodiamid, gadofosweset, kwas gadopentetowy, kwas gadoterowy, gadoteridol, gadowersetamid i kwas gadoksetowy.

Większość tych leków została zatwierdzona w drodze procedur krajowych. W przypadku dwóch z nich – preparatów OptiMARK (gadowersetamid) i Vasovist (gadofosweset) – przyznano pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (UE).

Dlaczego dokonano ponownej oceny środków kontrastowych zawierających gadolin?

Związek pomiędzy stosowaniem środków kontrastowych zawierających gadolin i NSF po raz pierwszy zaobserwowano w styczniu 2006 r., kiedy to zgłoszono przypadki wymienionej choroby w Danii i Austrii u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek poddanych badaniu metodą rezonansu magnetycznego. NSF jest rzadką chorobą, w której u pacjentów z ciężką chorobą nerek dochodzi do pogrubienia skóry i tkanki łącznej. Proces chorobowy może objąć wiele narządów, takich jak wątroba, płuca i serce.

W 2007 r. zgłoszono więcej przypadków NSF i grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) przy CHMP odbyła wiele dyskusji w celu ustalenia, w jaki sposób można zmniejszyć ryzyko wystąpienia NSF.

¹ Art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, procedura arbitrażu w interesie Wspólnoty.

² Art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

W grudniu 2007 r. powołano Naukową Grupę Doradczą (ang. Scientific Advisory Group, SAG) ds. Diagnostyki przy CHMP celem omówienia metod zaproponowanych przez PhVWP. Naukowa Grupa Doradcza zgodziła się z PhVWP, że ryzyko rozwoju NFS zależy od rodzaju zastosowanego środka kontrastowego zawierającego gadolin, i zaleciła sklasyfikowanie tych środków do trzech grup:

- **grupa wysokiego ryzyka:** gadowersetamid (OptiMARK), gadodiamid (Omniscan) i kwas gadopentetowy (Magnevist, MagneGita i Gado-MRT-ratiopharm);
- **grupa średniego ryzyka:** gadofosweset (Vasovist), kwas gadoksetowy (Primovist) i kwas gadobenowy (MultiHance);
- **grupa niskiego ryzyka:** kwas gadoterowy (Dotarem), gadoteridol (ProHance) i gadobutrol (Gadovist).

Naukowa Grupa Doradcza wskazała także potrzebę ujednoczenia informacji o produkcie w odniesieniu do stosowania tych środków zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak: kobiety w okresie ciąży i karmienia piersią, dzieci, osoby w podeszłym wieku i pacjenci poddani przeszczepowi wątroby.

W związku z powyższym w listopadzie 2008 r. duński urząd ds. rejestracji leków zwrócił się do CHMP o przeprowadzenie oceny ryzyka wystąpienia NSF dla zatwierdzonych w drodze innej niż procedura scentralizowana środków kontrastowych zawierających gadolin oraz o zalecenie środków, jakie mogłyby zostać wdrożone w celu zmniejszenia tego ryzyka. W tym samym czasie Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o przeprowadzenie takiej samej oceny dla środków zatwierdzonych w drodze procedury scentralizowanej.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

CHMP ocenił wszystkie dostępne informacje dotyczące ryzyka wystąpienia NSF w związku ze stosowaniem środków kontrastowych zawierających gadolin, zwłaszcza tych stosowanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby, noworodków i niemowląt, osób w podeszłym wieku oraz u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią. Informacje te obejmowały wyniki badań przedklinicznych i klinicznych oraz dane przedstawione przez firmy wytwarzające wspomniane leki.

Jakie są wnioski CHMP?

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej przeprowadzonej w obrębie Komitetu CHMP zgodził się z zaproponowaną przez Naukową Grupę Doradczą klasyfikacją środków kontrastowych zawierających gadolin do grup wysokiego, średniego i niskiego ryzyka w oparciu o ryzyko wywołania NSF. Na podstawie właściwości fizykochemicznych, badań przeprowadzonych na zwierzętach i liczby przypadków NSF zgłoszonych na świecie CHMP uznał, że w obrębie grupy wysokiego ryzyka ryzyko NSF związane ze stosowaniem gadowersetamidu i gadodiamidu jest większe niż w przypadku kwasu gadopentetowego. Komitet uznał także, iż dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia NSF może być sposób stosowania tych leków (tj. dawka, częstość podawania i okres podawania).

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia NSF Komitet zalecił wprowadzenie wielu zmian w informacji o produkcie dotyczącej tych leków w zależności od grupy ryzyka.

Dla środków kontrastowych zawierających gadolin z grupy wysokiego ryzyka CHMP zalecił, co następuje:

- nie należy stosować tych środków u pacjentów z ciężką chorobą nerek, u pacjentów przed przeszczepem wątroby i po nim ani u noworodków w wieku poniżej czterech tygodni, których nerki nie są jeszcze dojrzałe;
- u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i niemowląt do pierwszego roku życia dawkę należy ograniczyć do minimalnej zalecanej dawki oraz należy w przypadku tych osób zachować odstęp co najmniej siedmiu dni pomiędzy kolejnymi badaniami;
- w ramach środków ostrożności należy przerwać karmienie piersią na co najmniej 24 godziny po podaniu pacjentce środka kontrastowego z grupy wysokiego ryzyka;

- przed podaniem wymienionych środków u wszystkich pacjentów należy wykonać badanie przesiewowe przy zastosowaniu testów laboratoryjnych pod kątem zaburzeń czynności nerek.

Dla środków kontrastowych zawierających gadolin z grupy średniego i niskiego ryzyka CHMP zalecił, co następuje:

- do informacji o produkcie należy dodać ostrzeżenie dotyczące stosowania wymienionych środków u pacjentów z ciężką chorobą nerek i pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby;
- u pacjentów z ciężką chorobą nerek, pacjentów przed przeszczepem wątroby i po nim, noworodków i niemowląt w wieku do pierwszego roku życia dawkę należy ograniczyć do minimalnej zalecanej dawki oraz należy w przypadku tych osób zachować odstęp co najmniej siedmiu dni pomiędzy kolejnymi badaniami;
- decyzja dotycząca kontynuacji lub przerwania karmienia piersią na okres co najmniej 24 godzin po wykonaniu badania powinna być podjęta wspólnie przez lekarza i matkę;
- u wszystkich pacjentów przed podaniem wymienionych środków zaleca się wykonanie badania przesiewowego przy zastosowaniu testów laboratoryjnych pod kątem zaburzeń czynności nerek.

Ponadto informacja o produkcie dla wszystkich środków kontrastowych zawierających gadolin powinna zawierać:

- ostrzeżenie, że osoby w podeszłym wieku mogą być narażone na szczególne ryzyko wystąpienia NSF, ponieważ ich nerki są mniej zdolne do wydalania gadolinu z organizmu;
- twierdzenie, że brak jest dowodów na poparcie rozpoczęcia hemodializy (techniki oczyszczania krwi) w celu zapobieżenia NSF lub leczenia tej choroby u pacjentów, u których nie rozpoczęto jeszcze hemodializy;
- informację o zgłoszonych przypadkach NSF w odniesieniu do każdego z wymienionych środków.

Ponadto CHMP zalecił prowadzenie dalszych badań dotyczących długotrwałego gromadzenia się gadolinu uwolnionego ze środków kontrastowych zawierających gadolin w tkankach ludzkich (np. w tkance kostnej).

Komunikat zawierający kluczowe wnioski płynące z przedmiotowej oceny zostanie rozesłany do lekarzy na szczeblu krajowym.

Jakie są zalecenia dla pacjentów i lekarzy przepisujących lek?

- Środki kontrastowe zawierające gadolin nadal są odpowiednimi środkami diagnostycznymi do stosowania u pacjentów poddawanych badaniom metodą rezonansu magnetycznego, jednak lekarze powinni mieć świadomość ryzyka wystąpienia NSF związanego ze stosowaniem tych środków, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i innych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.
- Leki te należy stosować wyłącznie zgodnie z uaktualnioną informacją o produkcie.
- Lekarze powinni odnotowywać w dokumentacji pacjenta informacje dotyczące zastosowanego rodzaju i dawki środka kontrastowego.
- W przypadku jakichkolwiek pytań pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 1 lipca 2010 r.