

Întrebări și răspunsuri privind evaluarea agenților de contrast care conțin gadolinIU

Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat o evaluare a riscului de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) la pacienții cărora li se administrează agenți de contrast care conțin gadolinIU. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că trebuie introduse mai multe măsuri în informațiile de prescriere pentru aceste medicamente, pentru a reduce la minimum riscul de FSN asociată cu utilizarea acestora.

Evaluarea a fost efectuată în cadrul sesizărilor inițiate în temeiul „articolului 31”¹ și al „articolului 20”².

Ce sunt agenții de contrast care conțin gadolinIU?

Agenții de contrast care conțin gadolinIU sunt agenți de diagnostic utilizați la pacienții cărora li se efectuează un examen RMN (imagistică prin rezonanță magnetică nucleară). Aceștia conțin gadolinIU, un metal de tipul „pământurilor rare”, care este utilizat ca „intensificator de contrast” pentru a permite o mai mare vizibilitate a interiorului corpului la o scanare. Medicamentele sunt utilizate doar de specialiști în rezonanță magnetică. Pacienților li se administrează o injecție cu agentul de contrast imediat înaintea sau în timpul scanării.

Agenții de contrast care conțin gadolinIU includ nouă substanțe active diferite: acid gadobenic, gadobutrol, gadodiamidă, gadofosveset, acid gadopentetic, acid gadoteric, gadoteridol, gadoversetamidă și acid gadoxetic.

Majoritatea acestor medicamente sunt autorizate la nivel național. Două dintre aceste produse – OptiMARK (gadoversetamidă) și Vasovist (gadofosveset) – au primit o autorizație de introducere pe piață valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE).

De ce au fost evaluați agenții de contrast care conțin gadolinIU?

O asociere între utilizarea agenților de contrast care conțin gadolinIU și FSN a fost observată pentru prima dată în ianuarie 2006, când au fost raportate cazuri ale bolii în Danemarca și Austria la pacienți cu probleme renale cărora li s-au efectuat examene RMN. FSN este o boală rară care cauzează îngroșarea pielii și țesuturilor conjunctive la pacienții cu probleme renale severe. Aceasta poate afecta mai multe organe, cum ar fi ficatul, plămânii și inima.

În cursul anului 2007, au fost raportate mai multe cazuri ale bolii, iar Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) al CHMP a susținut mai multe dezbateri pentru a stabili modul în care ar putea fi redus riscul de FSN.

¹ Articolul 31 din Directiva 2001/83/CE cu modificările ulterioare, sesizare în interes comunitar.

² Articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

În decembrie 2007, Grupul științific consultativ (SAG) pentru diagnostic al CHMP a fost convocat pentru a discuta abordarea PhVWP. SAG a fost de acord cu PhVWP că riscul de apariție a FSN depinde de tipul de agent de contrast cu gadolinium utilizat și a recomandat ca acești agenți să fie clasificați în trei categorii:

- **risc crescut:** gadoversetamidă (OptiMARK), gadodiamidă (Omniscan) și acid gadopentetic (Magnevist, Magnegita și Gado-MRT-ratiopharm);
- **risc mediu:** gadofosveset (Vasovist), acid gadoxetic (Primovist) și acid gadobenice (MultiHance);
- **risc scăzut:** acid gadoteric (Dotarem), gadoteridol (ProHance) și gadobutrol (Gadovist).

De asemenea, SAG a evidențiat necesitatea armonizării informațiilor de prescriere referitoare la utilizarea acestor agenți, în special la grupurile cu risc ridicat, cum ar fi femeile însărcinate și care alăptează, copiii, persoanele vârstnice și pacienții care suferă un transplant de ficat.

În consecință, în noiembrie 2008, agenția daneză de reglementare în domeniul medicamentelor a cerut CHMP să efectueze o evaluare a riscului de FSN pentru agenții de contrast care conțin gadolinium neautorizați la nivel central și să recomande măsuri care ar putea fi luate pentru a reduce acest risc. În același timp, Comisia Europeană a solicitat CHMP să efectueze aceeași evaluare pentru agenții autorizați la nivel central.

Care sunt datele evaluate de CHMP?

CHMP a evaluat toate informațiile disponibile privind riscurile de FSN asociate cu utilizarea agenților de contrast care conțin gadolinium, în special cei utilizați la pacienți cu probleme renale și la pacienți care primesc un transplant hepatic, la nou-născuți și sugari, persoane vârstnice și femei însărcinate sau care alăptează. Aici au fost incluse informații din studii preclinice și clinice, precum și informații prezentate de societățile care produc medicamentele.

Care sunt concluziile CHMP?

Pe baza evaluării datelor disponibile în prezent și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului, CHMP a fost de acord cu clasificarea SAG a agenților de contrast care conțin gadolinium în agenți cu risc crescut, mediu și scăzut în funcție de riscul acestora de a cauza FSN. Cu toate acestea, CHMP a recunoscut că, în cadrul grupului cu risc crescut, riscul de FSN cu gadoversetamidă și gadodiamidă pare mai mare decât în cazul acidului gadopentetic pe baza proprietăților fizico-chimice, a studiilor la animale și a numărului de cazuri de FSN raportate în întreaga lume. De asemenea, comitetul a concluzionat că un factor suplimentar care ar putea contribui la riscul de FSN este modul în care sunt utilizate aceste medicamente (cum ar fi doza, cât de des sunt administrate și pentru cât timp).

Pentru a reduce la minimum riscul de FSN, comitetul a recomandat o serie de modificări ale informațiilor de prescriere pentru aceste medicamente, în funcție de clasificarea de risc a agenților.

Pentru agenții de contrast cu gadolinium cu risc crescut, CHMP a recomandat ca:

- aceștia să nu fie utilizați la pacienți cu probleme renale severe, la pacienți în preajma momentului transplantului hepatic și la nou-născuți mai mici de patru săptămâni, despre care se știe că au rinichi imaturi;
- doza acestora să fie limitată la doza minimă recomandată pentru pacienții cu probleme renale moderate și sugarii cu vârsta de până la un an și să existe cel puțin o perioadă de șapte zile între scanări;
- ca măsură de precauție, alăptarea să fie întreruptă timp de cel puțin 24 de ore după ce pacienta a primit un agent cu risc crescut;
- toți pacienții să fie examinați pentru a li se depista probleme renale prin analize de laborator înainte de a li se administra acești agenți.

Pentru agenții cu risc mediu și scăzut, CHMP a recomandat ca:

- la informațiile de prescriere să fie adăugate atenționări cu privire la utilizarea acestora la pacienți cu probleme renale severe și pacienți care primesc un transplant hepatic;
- doza acestora să fie limitată la doza minimă recomandată pentru pacienții cu probleme renale severe, pentru pacienții în preajma momentului transplantului hepatic și pentru nou-născuții și sugarii cu vârsta de până la un an și să existe cel puțin o perioadă de șapte zile între scanări;
- decizia de a continua sau suspenda alăptarea timp de cel puțin 24 de ore după o scanare să fie luată de medic și de mamă;
- examinarea pentru depistarea problemelor renale prin analize de laborator se recomandă pentru toți pacienții înainte de a li se administra acești agenți.

În plus, informațiile de prescriere ale tuturor agenților de contrast care conțin gadoliniu trebuie să includă:

- o atenționare privind faptul că persoanele vârstnice pot fi expuse unui risc deosebit de FSN, deoarece rinichii acestora sunt mai puțin capabili să elimine gadoliniul din organism;
- o afirmație privind faptul că nu există dovezi care să justifice inițierea hemodializei (o tehnică de purificare a sângelui) pentru prevenirea sau tratarea FSN la pacienții care nu se află deja sub hemodializă;
- informații despre cazurile de FSN raportate pentru fiecare agent.

La final, CHMP a recomandat desfășurarea unor studii suplimentare privind retenția pe termen lung în țesuturile umane (precum oasele) a gadoliniului eliberat din agenții de contrast care conțin gadoliniu.

O comunicare în care sunt incluse mesajele cheie ale acestei evaluări va fi distribuită medicilor la nivel național.

Care sunt recomandările pentru pacienți și medicii care prescriu medicamentele?

- Agenții de contrast care conțin gadoliniu rămân agenți de diagnostic adecvați pentru utilizarea la pacienții supuși unui examen RMN, dar medicii trebuie să fie conștienți de riscul asociat de FSN, în special la pacienții cu probleme renale și la alte grupuri cu risc ridicat.
- Aceste medicamente trebuie utilizate doar în conformitate cu informațiile de prescriere actualizate.
- Medicii trebuie să noteze în însemnările pacientului tipul și doza de agent de contrast utilizat.
- Pacienții care au întrebări trebuie să discute cu medicul lor.

Comisia Europeană a emis o decizie la 1 iulie 2010.