

## Vprašanja in odgovori v zvezi s pregledom kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij

Evropska agencija za zdravila je zaključila pregled tveganja za nefrogeno sistemsko fibrozo (NSF) pri bolnikih, ki prejemajo kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Agenciji je zaključil, da je treba k informacijam o predpisovanju teh zdravil dodati številne ukrepe za zmanjšanje tveganja NSF, povezanega z njihovo uporabo. Pregled je bil izveden v skladu z napotitvenim postopkom po členu 31<sup>1</sup> in členu 20<sup>2</sup>.

### Kaj so kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij?

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, so diagnostična sredstva, ki se uporabljajo pri bolnikih, pri katerih se izvede magnetno resonančno slikanje (MRI). Vsebujejo gadolinij, „redko zemeljsko“ kovino, ki se uporablja kot „ojačevalec kontrasta“ za izboljšanje vidnosti telesa pri slikanju. Zdravilo uporabljajo le strokovnjaki za magnetno resonanco (MR). Bolniki prejmejo injekcijo kontrastnega sredstva tik pred ali med slikanjem.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, so sestavljena iz devetih različnih zdravilnih učinkovin: gadobenska kislina, gadobutrol, gadodiamid, gadofosveset, gadopentetska kislina, gadoterna kislina, gadoteridol, gadoversetamid in gadoksetna kislina.

Večina teh zdravil je odobrenih v posameznih državah. Dve izmed teh zdravil – OptiMARK (gadoversetamid) in Vasovist (gadofosveset) – sta prejeli dovoljenje za promet, ki je veljavno v Evropski uniji (EU).

### Zakaj so bila kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, pregledana?

Povezava med uporabo kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, in NSF je bila najprej opažena januarja 2006, ko so o primerih bolezni poročali na Danskem in v Avstriji pri bolnikih s težavami z ledvicami, pri katerih se izvede slikanje MRI. NSF je redka bolezen, ki povzroči odebelitev kože in veznih tkiv pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami. Prizadene lahko tudi druge organe, na primer jetra, pljuča in srce.

Leta 2007 so poročali o več primerih bolezni, delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) odbora CHMP pa je imela različne razprave v zvezi s tem, kako bi bilo mogoče zmanjšati tveganje NSF.

<sup>1</sup> Člen 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, napotitev v interesu Skupnosti.

<sup>2</sup> Člen 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

Decembra 2007 je bila sklicana znanstvena svetovalna skupina (SAG) za diagnostiko odbora CHMP, da bi razpravljala o pristopu PhVWP. Skupna SAG se je strinjala s PhVWP, da je tveganje nastanka NSF odvisno od vrste uporabljenega kontrastnega sredstva, ki vsebuje gadolinij, in predlagala razvrstitev teh sredstev v tri skupine:

- **visoko tveganje:** gadoversetamid (OptiMARK), gadodiamid (Omniscan) in gadopentetska kislina (Magnevist, Magnebita in Gado-MRT-ratiopharm);
- **srednje tveganje:** gadofosveset (Vasovist), gadoksetna kislina (Primovist) in gadobenska kislina (MultiHance);
- **nizko tveganje:** gadoterna kislina (Dotarem), gadoteridol (ProHance) in gadobutrol (Gadovist).

Skupina SAG je poudarila tudi potrebo po uskladitvi informacij o predpisovanju v zvezi z uporabo teh sredstev predvsem v skupini z visokim tveganjem, kot so noseče in doječe ženske, otroci, starejše osebe in bolniki, pri katerih se izvede presaditev jeter.

Novembra 2008 je zato danska regulatorna agencija za zdravila pozvala CHMP, naj izvede oceno tveganja NSF pri kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, ki niso bila odobrena po centraliziranem postopku, in priporoča ukrepe, ki lahko prispevajo k zmanjšanju tega tveganja. Hkrati je Evropska komisija pozvala CHMP, naj izvede enako oceno za sredstva, odobrena po centraliziranem postopku.

#### **Katere podatke je pregledal CHMP?**

CHMP je ocenil vse razpoložljive informacije o tveganju NSF zaradi uporabe kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, zlasti tistih, ki se uporabljajo pri bolnikih s težavami z ledvicami in pri bolnikih, pri katerih se izvede presaditev jeter, pri novorojenčkih in dojenčkih, starejših osebah in ženskah, ki so noseče ali dojijo. Ocenil je tudi informacije iz predkliničnih in kliničnih študij ter informacije, ki so jih predložile družbe, ki izdelujejo zdravila.

#### **Do kakšnih zaključkov je prišel CHMP?**

CHMP se je na podlagi ocene trenutno razpoložljivih podatkov in znanstvenih razprav v okviru Odbora strinjal s predlogom skupine SAG za razvrstitev kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, na sredstva z visokim, srednjim in nizkim tveganjem glede na tveganje za pojav NSF. Vendar pa je CHMP ugotovil, da je v skupini z visokim tveganjem tveganje NSF pri uporabi gadoversetamida in gadodiamida večje kot pri gadopentetski kislini, pri čemer je upošteval fizikalno-kemijske lastnosti, študije pri živalih in število primerov NSF, o katerih so poročali po vsem svetu. Odbor je zaključil tudi, da je dodatni dejavnik, ki lahko prispeva k tveganju NSF, način uporabe teh zdravil (npr. odmerek, pogostost in trajanje dajanja).

Za zmanjšanje tveganja NSF je Odbor priporočil številne spremembe informacij o predpisovanju teh zdravil, pri čemer se upošteva razvrstitev teh sredstev glede na tveganje.

Za kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, z visokim tveganjem je CHMP priporočil, da:

- se ne smejo uporabljati pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami, pri bolnikih okoli trenutka presaditve jeter in pri novorojenčkih, mlajših od štirih tednov, za katere je znano, da imajo nerazvite ledvice;
- se njihov odmerek omeji na minimalni priporočljiv odmerek pri bolnikih z zmernimi težavami z ledvicami in dojenčkih, starih do enega leta, poleg tega morata biti slikanji v razmiku najmanj sedmih dni;
- je kot preventivni ukrep treba prekiniti dojenje za najmanj 24 ur po tem, ko je bolnica prejela sredstvo z visokim tveganjem;
- je treba pred prejetjem teh sredstev pri vseh bolnikih z laboratorijskimi preiskavami izvesti presejanje, da se ugotovi, ali so pri njih morda prisotne težave z ledvicami.

Za sredstva s srednjim in nizkim tveganjem je CHMP priporočil, da:

- se k informacijam o predpisovanju doda opozorilo glede njihove uporabe pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami in bolnikih, pri katerih se izvede presaditev jeter;
- se njihov odmerek omeji na minimalni priporočljiv odmerek pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami, bolnikih okoli trenutka presaditve jeter ter novorojenčkih in dojenčkih, starih do enega leta, poleg tega morata biti slikanji v razmiku najmanj sedmih dni;
- morata odločitev o tem, ali se dojenje nadaljuje ali prekine za najmanj 24 ur po slikanju, sprejeti zdravnik in mati;
- je pred prejetjem teh sredstev priporočljivo presejanje vseh bolnikov, da se ugotovi, ali so pri njih morda prisotne težave z ledvicami.

Poleg tega morajo informacije o predpisovanju vseh kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, vsebovati:

- opozorilo, da so starejše osebe še posebej izpostavljene tveganju NSF, ker so njihove ledvice manj sposobne odstranjevati gadolinij iz telesa;
- izjavo, da ni dokazov v podporo iniciaciji hemodialize (tehnike čiščenja krvi) za preprečevanje ali zdravljenje NSF pri bolnikih, pri katerih se hemodializa še ne izvaja;
- informacije o poročanih primerih NSF za posamezno kontrastno sredstvo.

Končno je CHMP priporočil, da se izvedejo nadaljnje študije v zvezi z dolgoročnim zadrževanjem gadolinija v človeških tkivih (npr. v kosteh); ta gadolinij se sprošča iz kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij.

Obvestilo s ključnimi ugotovitvami tega pregleda bo posredovano zdravnikom na nacionalni ravni.

#### **Kakšna so priporočila za bolnike in zdravnike, ki zdravila predpisujejo?**

- Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, ostanejo še naprej primerna diagnostična sredstva za uporabo pri bolnikih, pri katerih se izvede slikanje MRI, vendar se morajo zdravniki zavedati povezanih tveganj za NSF, zlasti pri bolnikih s težavami z ledvicami in drugih skupinah z visokim tveganjem.
- Ta zdravila so namenjena samo za uporabo v skladu s posodobljenimi informacijami o predpisovanju.
- Zdravniki morajo v bolnikovo kartoteko zabeležiti vrsto in odmerek uporabljenega kontrastnega sredstva.
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 1. julija 2010.