

## Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący środków kontrastowych zawierających gadolin i ryzyka nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF)

### **Główne wnioski**

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) dokonał oceny ryzyka nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) związanego ze stosowaniem środków kontrastowych zawierających gadolin<sup>1</sup>. W oparciu o dostępne obecnie dane CHMP przyjął następującą klasyfikację ryzyka NSF:

#### **Grupa wysokiego ryzyka:**

Omniscan (gadodiamid), OptiMARK (gadowersetamid), Magnevist (kwas gadopentetowy), Magneqita (kwas gadopentetowy), Gado-MRT-ratiopharm (kwas gadopentetowy)

#### **Grupa średniego ryzyka:**

MultiHance (kwas gadobenowy), Primovist (kwas gadoksetowy), Vasovist (gadofosweset)

#### **Grupa niskiego ryzyka:**

Gadovist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol), Dotarem (kwas gadoterowy)

### **Zalecenia dla pracowników ochrony zdrowia**

W przypadku stosowania środków kontrastowych zawierających gadolin należy podejmować następujące środki minimalizujące ryzyko:

#### **Środki kontrastowe wysokiego ryzyka (Omniscan, OptiMARK, Magnevist, Magneqita, Gado-MRT- ratiopharm)**

- U wszystkich pacjentów przed zastosowaniem środka kontrastowego należy wykonać badania laboratoryjne w kierunku niewydolności nerek. Szczególnie istotne jest wykonywanie badań w kierunku niewydolności nerek u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.
- Użycie środków kontrastowych wysokiego ryzyka zawierających gadolin jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby oraz u noworodków.
- U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (GFR 30-59 ml/ min/1,73m<sup>2</sup>) i u niemowląt należy stosować pojedynczą - możliwie najniższą dawkę. Środek kontrastowy zawierający gadolin można zastosować ponownie po upływie przynajmniej 7 dni.
- Należy zaprzestać karmienia piersią na okres przynajmniej 24 godzin od podania środka kontrastowego.
- Stosowanie w okresie ciąży nie jest zalecane, chyba, że wymaga tego stan kliniczny kobiety.
- Brak jest dowodów uzasadniających stosowanie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów nie hemodializowanych.
- Naklejki do zrywania znajdujące się na fiolkach/strzykawkach/butelkach należy wkleić do dokumentacji medycznej pacjenta w celu dokładnego odnotowania nazwy użytego środka kontrastowego zawierającego gadolin. Należy również odnotować w dokumentacji pacjenta wielkość podanej dawki.

<sup>1</sup> Przegląd przeprowadzono w ramach procedur arbitrażu na mocy Artykułu 31 Dyrektywy Rady 2001/83/EC (z późniejszymi zmianami) dla wszystkich środków kontrastowych zawierających gadolin nie zarejestrowanych centralnie oraz Artykułu 20 Rozporządzenia Rady 726/2004 dla wszystkich środków kontrastowych zawierających gadolin zarejestrowanych centralnie.

### **Środki kontrastowe średniego ryzyka (MultiHance, Primovist, Vasovist)**

- W porównaniu ze środkami kontrastowymi niskiego ryzyka (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych), środków kontrastowych średniego ryzyka zawierających gadolin dotyczą ograniczenia bardziej rygorystyczne. U wszystkich pacjentów przed zastosowaniem środka kontrastowego zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych w kierunku niewydolności nerek. Szczególnie istotne jest wykonywanie badań w kierunku niewydolności nerek u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.
- U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) oraz w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby należy stosować pojedyncze możliwie najniższe dawki, jeżeli nie można uniknąć podania środka. Środek kontrastowy zawierający gadolin można zastosować ponownie po upływie przynajmniej 7 dni.
- U noworodków i niemowląt należy stosować pojedynczą najniższą możliwą dawkę. Środek kontrastowy zawierający gadolin można zastosować ponownie po upływie przynajmniej 7 dni.
- Decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią przez 24 godziny od podania środka kontrastowego powinien podjąć lekarz w porozumieniu z matką dziecka.
- Stosowanie w okresie ciąży nie jest zalecane, chyba, że wymaga tego stan kliniczny kobiety.
- Brak jest dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów nie hemodializowanych.
- Naklejki do zrywania znajdujące się na fiolkach/strzykawkach/butelkach powinny być przyklejane na dokumentacji pacjenta w celu dokładnego odnotowania nazwy użytego środka kontrastowego zawierającego gadolin. Należy również odnotować w dokumentacji pacjenta wielkość zastosowanej dawki.

### **Środki kontrastowe niskiego ryzyka/ o niskim ryzyku (Gadovist, ProHance, Dotarem)**

W porównaniu ze środkami kontrastowymi średniego ryzyka, do środków kontrastowych niskiego ryzyka zawierających gadolin odnoszą się ostrzeżenia mniej rygorystyczne (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych)

- U wszystkich pacjentów przed zastosowaniem środka kontrastowego zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych w kierunku niewydolności nerek. Szczególnie istotne jest wykonywanie badań w kierunku niewydolności nerek u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.
- U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) oraz w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby należy stosować pojedyncze możliwie najniższe dawki, jeżeli konieczne jest zastosowanie środka kontrastowego. Środek kontrastowy zawierający gadolin można zastosować ponownie po upływie przynajmniej 7 dni.
- U noworodków i niemowląt należy stosować pojedynczą najniższą możliwą dawkę. Środek kontrastowy zawierający gadolin można zastosować ponownie po upływie przynajmniej 7 dni.
- Decyzja o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią na 24 godziny powinna zostać podjęta wspólnie przez pracownika ochrony zdrowia i matkę.
- Stosowanie w okresie ciąży nie jest zalecane, chyba, że wymaga tego stan kliniczny kobiety.
- Brak jest dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów nie poddawanych jeszcze hemodializie.
- Naklejki do zrywania znajdujące się na fiolkach/strzykawkach/butelkach powinny być przyklejane na dokumentacji pacjenta w celu dokładnego odnotowania nazwy użytego środka kontrastowego zawierającego gadolin. Należy również odnotować w dokumentacji pacjenta wielkość zastosowanej dawki.

## Uzasadnienie

Nerkopochodne włóknienie układowe (NSF, Nephrogenic Systemic Fibrosis), znane wcześniej jako nerkopochodna dermopatia włókniejąca (NFD, Nephrogenic Fibrosing Dermopathy) jest ciężkim i zagrażającym życiu stanem charakteryzującym się postępującym włóknieniem skóry, która ulega zgrubieniu, staje się szorstka i twarda, czasem powodując przykurcze i unieruchomienie stawów. U pacjentów z NSF zajęciu mogą ulec inne narządy, włączając w to płuca, wątrobę, mięśnie i serce.

Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowanych jest 11 środków kontrastowych zawierających gadolin: Omniscan® (gadodiamid), OptiMARK® (gadowersetamid), Magnevist®, Magnegita i Gado-MRT-ratiopharm (kwas gadopentetowy), MultiHance® (kwas gadobenowy), Promovist® (kwas gadoksetowy), Vasovist® (gadofosweset), Gadovist® (gadobutrol), ProHance® (gadoteridol) i Dotarem® (kwas gadoterowy).

Ryzyko wystąpienia NSF po użyciu środka kontrastowego zawierającego gadolin było ściśle monitorowane przez odpowiednie władze od momentu pierwszego zaobserwowania tego związku w styczniu 2006 roku<sup>2</sup>. W grudniu 2007 roku Naukowa Grupa Doradcza ds. Diagnostyki (SAG-D) działająca przy CHMP podzieliła środki kontrastowe zawierające gadolin na trzy grupy ryzyka wystąpienia NSF w oparciu o ich właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. Naukowa Grupa Doradcza podniosła także kwestię braku zgodności Charakterystyk Produktów Leczniczych środków kontrastowych zawierających gadolin w wielu punktach i zasygnalizowała potrzebę dalszych badań w celu wyjaśnienia problemu NSF.

Podczas ostatniego przeglądu środków kontrastowych zawierających gadolin, CHMP analizował dane dotyczące wystąpienia ryzyka NSF u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, u pacjentów w okresie okołoperacyjnym poddawanych przeszczepowi wątroby, stosowania u niemowląt, noworodków i osób w podeszłym wieku, stosowania podczas ciąży i karmienia piersią, dane dotyczące potrzeby wykonywania badań w kierunku niewydolności nerek przed zastosowaniem środka i ograniczeń wysokości dawki, środków umożliwiających właściwe udokumentowanie użycia środka kontrastowego zawierającego gadolin oraz kwestię konieczności przeprowadzenia dalszych badań.

## Zgłaszanie działań niepożądanych

Pracownicy ochrony zdrowia zobowiązani są do identyfikowania i zgłaszania działań niepożądanych do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ul. Żąbkowska 41  
03-736 Warszawa  
tel. +48 (22) 492 13 01  
fax. +48 (22) 492 13 09

i/lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Nycomed Pharma Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 146a  
02-305 Warszawa  
Tel. +48 226081300 fax. +48 226081303  
e-mail: objawy.uboczne@nycomed.com  
Osoba odpowiedzialna: Małgorzata Roitt

---

<sup>2</sup> Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr; **21**(4): 1104-8.  
Erratum 2006 Jun; **21**(6):1745.

SciencePharma Sp. z o.o. spółka komandytowa  
ul. Chełmska 30/34  
00-725 Warszawa  
Tel. +48 22 841-16-64  
Fax. +48 22 841-16-71  
e-mail: ge@sciencepharma.pl  
Osoba odpowiedzialna: dr Monika Zych


Bayer Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 158  
02-326 Warszawa  
Tel. + 48 22 572 35 00  
Fax. +48 22 572 38 50  
e-mail: katarzyna.roszkowska-kranc@bayer.com  
Osoba odpowiedzialna: Katarzyna Roszkowska-Kranc  
Tel. 24h: + 48 602 294 377

Covidien Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 162  
02-342 Warszawa  
Tel. + 48 22 312 21 40  
Fax. + 48 22 312 20 20  
e-mail: andrzej.kleban@covidien.com  
Osoba odpowiedzialna: Andrzej Kleban  
Tel. 24h: +48 782 602 818


Przedstawiciel Podmiotu Odpowiedzialnego Insight Agents GmbH:  
Insight Agents GmbH, 19b Ringstrasse, D-69115 Heidelberg  
Tel : +49 6221 5025-14, fax : +49 6221 5025-20  
Repharmed Mieczysław Duda  
ul. Stawki 2  
00-193 Warszawa  
tel: 22 860 60 20, faks 22 860 60 21  
e-mail: jagoda@europe.com  
Osoba odpowiedzialna za PV w firmie Repharmed: mgr Dorota Tucholska-Owczarczyk  
kontakt jak do biura.

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny na stronie:  
<http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp>




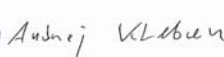
  
Alberto Spinazzi MD  
Senior Vice President,  
Worldwide Medical  
and Regulatory Affairs




  
George J. Fontis  
Regulatory Affairs  
& Quality Assurance Manager  
Eastern Europe GE Healthcare  
Medical Diagnostics



  
Dr Beata Kozłowska-Boszkó  
Dyrektor Medyczny

  
Andrzej Kleban  
Manager RA Pharmaceuticals



  
Dr Jean – Jérôme DUBUS  
EU – QPPV  
Insight Agents GmbH