Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio

FREQUENTI DOMANDE e RISPOSTE

1. Che cos'è l'OMINISCAN e quando si utilizza?

Omniscan, nome commerciale della gadodiamide, è un mezzo di contrasto contenente gadolinio che è utilizzato nella RMI per esaminare il cervello, la colonna vertebrale ed altre parti dell'organismo.
E' anche utilizzato per identificare la malattia arteriosa coronarica (malattia delle arterie del cuore) che può condurre ad attacchi cardiaci. Omniscan è somministrato per iniezione endovenosa e la dose raccomandata per gli adulti è di 01mmol/kg peso corporeo.[1]

2. Che cosa è la Risonanza Magnetica per Immagine (RMI)?

La Risonanza Magnetica per Immagine è una moderna tecnologia che permette ai medici di avere una visione dettagliata di varie parti del corpo come il cervello,il midollo spinale ed il cuore. Per effettuare questo esame è necessario l'utilizzo di un mezzo di contrasto.

3. Che cosa sono i mezzi di contrasto per la RMI?

I mezzi di contrasto per la RMI sono comunemente usati per visualizzare strutture anormali o lesioni del nostro corpo. I mezzi di contrasto contenenti gadolinio per la RMI sono soluzioni acquose che si iniettano nell'organismo per migliorare la qualità dell'immagine ed avere una visione più dettagliata dell'immagine. I mezzi di contrasto a base di gadolinio, un metallo raro che si estrae dalla terra, sono stati autorizzati per la prima volta nell'Unione Europea nel 1980.
Poiché il gadolinio è altamente tossico, nella soluzione del mezzo di contrasto è legato reversibilmente a una struttura complessa con altre molecole, chiamata chelato.

[1] Informazioni dettagliate sulla prescrizione sono disponibili sul Riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medici e sul foglio illustrativo per i pazienti

4. Quali mezzi di contrasto sono utilizzati nei Paesi Europei?
Omniscan (gadiodiamide)
Magnevist (acido gadopentetico sale dimegluminico)
MultiHance (acido gadobenico sale dimegluminico)
Gadovist (gadobutrolo)
Vasovist (gadofosveset)
Dotarem (acido gadoterico)
ProHance (gadoteridolo)
Primovist (acido gadoxetico disodico)

5.Che cosa è la Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) / Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD)?
La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF)[2], anche conosciuta come Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD) è stata diagnosticata per la prima volta nel 1997. Questa malattia si verifica solo in pazienti con grave disfunzione renale. Si ritiene inoltre che il rischio per lo sviluppo di questa malattia sia maggiore nei pazienti che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato.
La NSF si sviluppa in un arco di tempo che va da alcuni giorni a parecchie settimane.
I primi sintomi sono rappresentati dalla comparsa sulla pelle di chiazze rosse o brune o di papule. La pelle degli arti e qualche volta del tronco, si presenta ispessita e legnosa al tatto. Inoltre la superficie della pelle può assumere l'aspetto di una buccia d'arancia. I pazienti possono avvertire bruciore, prurito o acute fitte di dolore nelle zone colpite; le mani e piedi possono gonfiarsi e possono comparire lesioni a forma di vesciche.
In molti casi l'ispessimento della pelle impedisce i movimenti delle articolazioni con la possibilità di contratture (un'incapacità ad allungare le articolazioni) e immobilità.
Altri organi potrebbero essere colpiti quali i polmoni, il fegato, i muscoli ed il cuore.
In circa il 5% dei pazienti la malattia ha uno sviluppo molto rapido e progressivo, qualche volta con esito fatale.

6. Quali sono le cause della NSF?

Da quando la NFS è stata per la prima volta riconosciuta nel 1997, i ricercatori hanno prospettato diverse teorie sulle possibili cause della malattia. Tuttavia solo all'inizio del 2006 è stata ipotizzatao e una correlazione tra l'NSF ed i mezzi di contrasto contenenti Gadolinio. In uno studio importante (pivotal)[3] cinque di nove pazienti, con

[2] Il centro internazionale per la Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (ICNFDR) http://www.icnfdr.org considera che il termine preferito da usare sia NSF (Fibrosi Sistemica Nefrogenica) piuttosto che NFD in quanto ritiene che rifletta più accuratamente le conoscenze attuali sulla malattia.

[3] [3] 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. (Grobner, 2006). Erratum 2006 Jun;**21**(6):1745.

età media di 58 anni , con insufficienza renale all'ultimo stadio (grave alterazione dei reni) affetti da NSF avevano ricevuto un mezzo di contrasto contenente Gadolinio per la MRI precisamente Omniscan (gadodiomide) nelle 2-4 settimane precedenti . Questo studio è stato seguito in breve successione temporale da altri studi e segnalazioni che mostravano una associazione simile.

7. Chi è a rischio di sviluppare la NFS?

I pazienti con grave insufficienza renale e quelli che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato sono a rischio di sviluppare la NSF dopo la somministrazione di gadolinio.
Anche i neonati ed i bambini fino ad 1 anno di età sono a rischio perché i loro reni non sono completamente sviluppati.
I medici dovrebbero attentamente valutare anche l'uso di altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio per la RMI nei pazienti con grave insufficienza renale.

8. Può la NFS insorgere nei pazienti che hanno una funzionalità renale normale?

Non si conoscono casi di insorgenza di NSF in pazienti con funzionalità renale normale.

9. Quanti casi di NSF associata ai mezzi di contrasto contenente gadolinio sono stati riportati nel mondo?

Più di 200 casi di NSF sono stati associati ai mezzi di contrasto contenenti gadolinio nel mondo.

10. Come i mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono contribuire allo sviluppo della NSF?

Il meccanismo con cui alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono scatenare l'insorgenza della NSF è in fase di studio. Tuttavia sono state prospettate diverse teorie. Si ipotizza che l'insufficienza renale sia una causa importante perché la NSF si sviluppa solamente in pazienti con disfunzione renale grave. Omniscan viene eliminato dall'organismo attraverso i reni, ed i pazienti con insufficienza renale eliminano dall'organismo il mezzo di contrasto molto più lentamente rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.
I mezzi di contrasto contenenti gadolinio hanno differenti proprietà fisico chimiche che influiscono sulla loro interazione con l'organismo. I mezzi di contrasto come l'Omniscan (e Optimark disponibile solo in USA) che non hanno cariche molecolari e presentano una struttura molecolare con eccesso di chelati, sembra abbiano una maggiore probabilità di rilasciare nell'organismo ioni liberi di gadolinio (Gd^{3+}).
Quelli che possiedono una carica molecolare ed hanno una struttura lineare (es. Magnevist, MultiHance, Primovist e Vasovist) e quelli che non hanno carica

molecolare ed hanno una struttura ciclica (es. Gadovist e ProHance) sembra sia meno probabile che rilascino ioni liberi di gadolinio (Gd3+) nell'organismo. Dotarem ha una carica molecolare ed una struttura ciclica ed è il composto che ha la minore possibilità di rilasciare ioni liberi di gadolinio (Gd3+) nell'organismo. L'esatto meccanismo con cui gli ioni liberi di gadolinio. che si potrebbero depositare nei tessuti e negli organi, possano determinare la NSF è sconosciuto, ma si ipotizza che scatenino una fibrosi (formazione di tessuto fibroso).

11. I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono <u>tutti</u> associati con lo stesso rischio di sviluppare la NSF?

Le conoscenze attuali suggeriscono che il rischio di sviluppare NSF può essere correlato alla struttura fisico chimica del mezzo di contrasto contenente gadolinio (vedi domanda 10). La maggior parte dei casi di NSF è stata associata ai mezzi di contrasto Omniscan e OptiMARK[4] che hanno strutture simili. Un piccolo numero di casi è stato associato al Magnevist e, ad oggi, nessun caso di NSF è stato associato agli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio. Questo problema sarà tenuto strettamente sotto controllo man mano che si renderanno disponibili nuovi dati e se sarà necessario saranno pubblicate nuove informazioni.

12. Quali sono le raccomandazioni del Comitato europeo di Farmacovigilanza, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)?

Il PhVWP ha esaminato tutte le segnalazioni spontanee di NSF notificate nel mondo, i casi e gli studi pubblicati e i dati sulle differenti proprietà fisico chimiche dei mezzi di contrasto a base di gadolinio concludendo che le differenze di stabilità dei complessi di gadolinio potrebbero essere responsabili dello sviluppo della NSF.
Sulla base delle conoscenze disponibili, il PhVWP ha concluso che il bilancio rischio/beneficio della gadodiamide nei pazienti con grave insufficienza renale è negativo e che la gadodiamide non deve essere somministrata in questi pazienti o in quelli che hanno avuto o sono in attesa di trapianto di fegato.
Su base cautelativa, il PhVWP ha raccomandato di inserire un'avvertenza alle informazioni del prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medici ed foglio illustrativo per i pazienti) sull'uso della gadodiamide nei neonati a causa della loro funzionalità renale immatura.
Il PhVWP ha anche raccomandato di inserire nelle le informazioni dei prodotti a base di gadolinio forti avvertenze sulla possibilità di insorgenza si NSF.

13. Quali sono le informazioni aggiuntive per il Riassunto delle caratteristiche del prodotto?

<u>Omniscan (gadodiamide)</u>

[4] OptiMARK non è autorizzato nei paesi europei, ma è disponibile negli Stati Uniti.

Sezione 4.3 Controindicazioni

La gadodiamide è controindicata in pazienti affetti da insufficienza renale grave (GFR<30 ml/min/1.73m2) e nei pazienti che sono stati o sono in attesa di essere sottoposti a trapianto di fegato (vedere Sezione 4.4 Avvertenze e Precauzioni).

Sezione 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Sono stati segnalati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) associati all'esposizione alla gadodiamide e ad altri mezzi di contrasto a base di gadolinio in pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (GFR< 30 ml/min/1.73m2)) e nei pazienti che sono stati o sono in attesa di essere sottoposti a trapianto di fegato. Per tale ragione, Omniscan non deve essere utilizzato in questo tipo di pazienti (vedi Sezione 4.3 controindicazioni).

Sezione 4.8 Effetti indesiderati
Sono stati segnalati casi di NSF dopo somministrazione di OMNISCAM

TUTTI GLI ALTRI MEZZI DI CONTRASTO A BASE DI GADOLINIO

Sezione 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Sono stati segnalati casi di Fibrosi sistemica Nefrogenica (NSF)) associati all'uso di mezzi di contrasto a base di Gadolinio in pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (GFR<30 ml/min/1.73m2). Siccome sussiste la possibilità che NSF si sviluppi dopo somministrazione di XXXXXX, l'opportunità di somministrare il prodotto in questi pazienti dovrebbe essere attentamente valutata.

Sezione 4.8 Effetti indesiderati (per quei prodotti che sono stati riportati)

Sono stati segnalati casi di NSF .

14. Qual è il parere del PhVWP sulla dialisi?

La US Food and Drug Administration (FDA) raccomanda di iniziare immediatamente la dialisi in pazienti con malattia renale allo stadio finale dopo MRI o MRA (Risonanza Magnetica Angiografica) se è stato usato un mezzo di contrasto contenente gadolinio. Il PhVWP non trova sufficienti prove per raccomandare l'inizio della dialisi in pazienti a rischio di insorgenza della NSF dopo somministrazione di un mezzo di contrasto contenente gadolinio. In uno studio recente la dialisi a 10 pazienti entro 2 giorni dalla somministrazione di Gadodiamide

non ha evitato lo sviluppo della NSF[5]. Il PhVWP informa che non ci sono prove che dimostrino che l'emodialisi dopo somministrazione di un mezzo di contrasto a base di gadolinio sia di ausilio nel prevenire la NSF in pazienti con funzionalità renale severamente compromessa.

15. E' prudente usare Omniscan (gadodiamide) e altri mezzi di contrasto a base di gadolinio in pazienti che non sono a rischio di NSF?

Si. Omniscan è stato usato su più di 30 milioni di pazienti da quando è stato autorizzato per la prima volta. L'NSF è stata osservata solamente in pazienti con grave insufficienza renale. Questi pazienti non possono eliminare la gadodiamide dal proprio organismo così rapidamente come quelli con normale funzionalità renale e ciò permette più tempo agli ioni gadolinio (Gd3+) di essere liberati dal mezzo di contrasto e danneggiare la pelle ed altri organi.
Nessun caso di NSF è stato osservato in pazienti con normale funzionalità renale.

16. Dove segnalare una sospetta reazione avversa da mezzo di contrasto a base di gadolinio o da qualsiasi farmaco?

Le sospette reazioni avverse da farmaco devono essere segnalate ai responsabili di Farmacovigilanza presenti nelle ASL, negli Ospedali, negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCS) per mezzo della apposita scheda di segnalazione scaricabile dal sito internet dell'AIFA (http://www.agenziafarmaco.it) e pubblicata sul BIF il bollettino di informazione sui farmaci a cura dell'AIFA.

17. Cosa devono fare i pazienti interessati?

Consultare il proprio medico in occasione di una visita di controllo.

18. Dove si possono trovare ulteriori informazioni sulla NSF e sui mezzi di contrasto a base di Gadolinio?

Ulteriori informazioni sulla NSF e sui mezzi di contrasto a base di Gadolinio si possono trovare sui seguenti siti web:

Sul sito dell'AIFA
http://www.agenziafarmaco.it

Su: European Society of Urogenital Radiology (ESUR)
http://www.esur.org

[5] [5] Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC *et al.* Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007 Feb; **188** (2): 586-92.

Su: International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR)
http://www.icnfdr.org