

Nota Informativa Importante dell'AIFA

Mezzi di contrasto per risonanza magnetica contenenti gadolinio e Fibrosi Sistemica Nefrogenica

Caro dottore , Gentile dottoressa

L'AIFA l'agenzia italiana del farmaco desidera informare i medici sulla Fibrosi Sistemica nefrogenica associata alla somministrazione di mezzi di contrasto utilizzati per la risonanza magnetica (RM) contenenti gadolinio in pazienti con insufficienza renale grave

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio autorizzati in Italia sono: gadodiamide (**Omniscan**) acido gadodenico (**Multihance**), gadobutrolo (**Gadovist**), gadofosveset (**Vasovist**) acido gadopentetico (**Magnevist**), acido gadoterico (**Dotarem**), gadoteridolo (**Prohance**), acido gadoxetico (**Primovist**).

Nella riunione di Gennaio 2007 il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) il gruppo di lavoro europeo per la farmacovigilanza ha rivisto i dati disponibili relativi alla comparsa di fibrosi sistemica nefrogenica che è una rara malattia anche nota anche conosciuta come Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD) dopo somministrazione di mezzi di contrasto per RM contenenti gadolinio.

Tenendo conto delle raccomandazioni espresse dal PhVWP l'AIFA in accordo con le altre agenzie europee ha aggiornato il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto e il Foglio Illustrativo di questi prodotti con le informazioni di seguito riportate .

Mezzi di contrasto contenenti gadodiamide (OMINISCAN)

Sezione 4.3 Controindicazioni

La Gadodiamide è controindicata in pazienti affetti da insufficienza renale ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) e nei pazienti che dovranno essere sottoposti a trapianto di fegato (vedere Sezione 4.4 Avvertenze).

Sezione 4.4 Speciali Avvertenze e precauzioni d'uso

Sono stati riportati casi di NSF (Dermopatia Nefrogenica Fibrosante) associati all'uso di mezzi di contrasto a base di Gadolinio in pazienti con funzionalità renale severamente compromessa ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Siccome sussiste la possibilità che NSF si sviluppi dopo somministrazione di OMNISCAN, il prodotto non dovrebbe essere utilizzato in questo tipo di pazienti. A causa di una funzione renale non ancora matura, anche nei neonati (minori di 4 settimane) e nei bambini fino ad un anno di età, l'opportunità di somministrare OMNISCAN dovrebbe essere attentamente valutata.

Tutti gli altri mezzi di contrasto a base di gadolinio

Sezione 4.4 Speciali Avvertenze e precauzioni d'uso

Sono stati segnalati casi di NSF (Dermopatia Nefrogenica Fibrosante) associati all'uso di mezzi di contrasto a base di Gadolinio in pazienti con funzionalità renale severamente compromessa ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Siccome sussiste la possibilità che NSF si sviluppi dopo somministrazione di (Nome del Prodotto), l'opportunità di somministrare il prodotto in questi pazienti dovrebbe essere attentamente valutata.

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF)¹, 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

¹ Il centro internazionale per la Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (ICNFDR) <http://www.icnfd.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.

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.

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 ipotizzata una correlazione tra l'NSF ed i mezzi di contrasto contenenti Gadolinio. In uno studio importante (pivotal)² cinque di nove pazienti, con 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 (gadodiamide) nelle 2-4 settimane precedenti. Questo studio è stato seguito in breve successione temporale da altri studi e segnalazioni che mostravano una associazione simile.

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.

Al momento più di 200 casi di NSF sono stati associati ai mezzi di contrasto contenenti gadolinio nel mondo. 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 (Gd³⁺).

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).

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 OptiMARK³ 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.

Sono state esaminate 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, è stata inserita 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 di NSF.

^{2 2} 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.

³ OptiMARK non è autorizzato nei paesi europei, ma è disponibile negli Stati Uniti.

L'AIFA partecipa in modo attivo e continuo ai lavori del PhVWP e si impegna a fornire ogni ulteriore aggiornamento man mano che si renderanno disponibili nuovi dati.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.