



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Aggiornamento del 7 aprile 2017:

A seguito della raccomandazione del PRAC di marzo 2017, alcuni dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio coinvolti in questa procedura di deferimento hanno richiesto un riesame. Una volta acquisite le motivazioni di tali richieste, il PRAC avvierà il riesame, la cui conclusione è prevista per luglio 2017.

10 marzo 2017

Il PRAC conclude la valutazione dei mezzi di contrasto a base di gadolinio utilizzati nelle scansioni corporee e raccomanda azioni regolatorie, tra cui la sospensione per alcune delle autorizzazioni all'immissione in commercio

La revisione dimostra evidenza di depositi di gadolinio nel cervello dopo scansioni di risonanza magnetica ma non segni di danno

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di quattro mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio a seguito dell'evidenza che piccole quantità del gadolinio in essi contenuto si depositano nel cervello.

I mezzi di contrasto coinvolti sono acido gadobenico, gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide per via endovenosa, somministrati ai pazienti per migliorare le immagini delle scansioni corporee di risonanza magnetica (RMN).

La revisione dei mezzi di contrasto a base di gadolinio effettuata dal PRAC ha riscontrato evidenze convincenti di accumulo di gadolinio nel cervello. Tali evidenze derivano da studi che hanno misurato direttamente il gadolinio nei tessuti cerebrali, e hanno riscontrato la presenza di aree di maggiore intensità del segnale nelle immagini di scansioni di risonanza magnetica a distanza di molti mesi dall'ultima iniezione di un mezzo di contrasto a base di gadolinio.

Le aziende interessate da questa revisione hanno il diritto di chiedere al PRAC di riesaminare le raccomandazioni emesse.

Le raccomandazioni finali del PRAC saranno trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) che adotterà il proprio parere. Ulteriori dettagli saranno pubblicati al momento del parere del CHMP. Sebbene non siano stati riportati sintomi o patologie legate alla presenza di gadolinio nel



cervello, il PRAC ha adottato un approccio precauzionale, notando che i dati sugli effetti a lungo termine nel cervello sono limitati. L'accumulo di gadolinio in altri organi e tessuti è stato associato agli effetti indesiderati rari di placche cutanee e fibrosi nefrogenica sistemica¹, una condizione caratterizzata da un interessamento fibrotico dei tessuti osservata nei pazienti con insufficienza renale. Inoltre, studi di laboratorio non-clinici hanno dimostrato che il gadolinio può essere dannoso per i tessuti.

I quattro mezzi di contrasto raccomandati per la sospensione sono mezzi di contrasto lineari. I mezzi di contrasto lineari hanno una struttura che ha più probabilità di rilasciare gadolinio, il quale può accumularsi nei tessuti corporei. Altri mezzi di contrasto, noti come mezzi di contrasto macrociclici, sono più stabili e hanno una propensione molto minore a rilasciare gadolinio. Il PRAC raccomanda che gli agenti macrociclici² vengano utilizzati alla dose più bassa in grado di migliorare le immagini in modo sufficiente ad effettuare una diagnosi, e solo quando non sia appropriato effettuare scansioni del corpo non intensificate.

Alcuni mezzi di contrasto lineari rimarranno disponibili: acido gadoxetico, un agente lineare utilizzato a basse dosi per le scansioni del fegato, può rimanere sul mercato in quanto soddisfa un'importante esigenza diagnostica in pazienti con poche alternative. Inoltre, una formulazione di acido gadopentetico iniettato direttamente nelle articolazioni rimarrà disponibile in quanto la concentrazione di gadolinio è molto bassa - circa 200 volte inferiore a quelle dei prodotti utilizzati per via endovenosa. Entrambi i mezzi di contrasto devono essere usati alla dose più bassa in grado di migliorare le immagini in modo sufficiente ad effettuare una diagnosi e solo quando non sia appropriato effettuare scansioni del corpo non intensificate.

Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui è raccomandata la sospensione, si fa presente che tali sospensioni potranno essere revocate se le rispettive Aziende produrranno evidenza, in un gruppo di pazienti identificato, di nuovi benefici tali da superare i rischi o mostreranno che il prodotto (modificato o non modificato) non rilascia gadolinio in modo significativo (dechelazione) o non viene trattenuto nei tessuti.

Maggiori informazioni sui medicinali

I mezzi di contrasto a base di gadolinio sono usati come intensificatori del contrasto per migliorare la qualità delle immagini delle scansioni di risonanza magnetica.

La risonanza magnetica è un metodo di *imaging* che si basa sui campi magnetici prodotti dalle molecole di acqua nel corpo. Una volta iniettato, il gadolinio interagisce con le molecole di acqua. Come risultato di tale interazione, le molecole di acqua producono un segnale più forte, consentendo di ottenere un'immagine più definita.

Questa rivalutazione riguarda i mezzi di contrasto a base dei seguenti principi attivi: acido gadobenico, gadobutrolo, gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadoterico, gadoteridolo, gadoversetamide e acido gadoxetico.

¹ Per la revisione sui mezzi di contrasto a base di gadolinio condotta dall'EMA nel 2010 consultare il [link](#)

² Gadobutrolo, acido gadoterico e gadoteridolo

La maggior parte dei mezzi di contrasto a base di gadolinio sono stati autorizzati nell'Unione Europea con procedura nazionale. OptiMARK (gadoversetamide) è attualmente l'unico mezzo di contrasto a base di gadolinio autorizzato nell'Unione Europea (UE) con procedura centralizzata.

Maggiori informazioni sulla procedura

La rivalutazione dei mezzi di contrasto a base di gadolinio è stata avviata il 17 marzo 2016 su richiesta della Commissione Europea, ai sensi dell' [Articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE](#).

La rivalutazione è stata effettuata dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il Comitato competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha prodotto una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni finali del PRAC saranno trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che adotterà il parere dell'Agenzia. La fase finale della procedura di rivalutazione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione legalmente vincolante applicabile a tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.