

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

31 gennaio 2011

Importanti informazioni di sicurezza su Optimark (gadoversetamide) e fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Gentile Dottore/Operatore sanitario,

il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha riesaminato il rischio di NSF associato agli agenti di contrasto contenenti gadolinio (GdCA).

Optimark è considerato un agente di contrasto ad alto rischio di NSF secondo la classificazione di rischio dei GdCA (vedere allegato).

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, devono essere adottate le seguenti misure precauzionali per ridurre al minimo il rischio di NSF associato a Optimark:

- Optimark è controindicato nei pazienti con grave disfunzione renale ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nella fase perioperatoria di un trapianto di fegato e nei neonati.
- Nei pazienti con disfunzione renale moderata ($\text{GFR} 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Optimark deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e alla dose singola più bassa possibile. Durante una scansione non deve essere utilizzata più di una dose. Le iniezioni di Optimark non devono essere ripetute finché non sia trascorso un intervallo di almeno 7 giorni tra le iniezioni.
- Poiché Optimark è un GdCA ad alto rischio di NSF, prima del suo utilizzo è d'obbligo, per tutti i pazienti, lo screening relativo a un'eventuale disfunzione renale tramite analisi di laboratorio (ad es. creatinina sierica). Le analisi di laboratorio sono più affidabili nella determinazione della funzione renale nei pazienti a rischio. È particolarmente importante determinare la velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
- L'uso di Optimark non è raccomandato nei bambini sotto i due anni di età, perché la sicurezza, l'efficacia e l'impatto sulla funzione renale immatura non sono stati studiati in questa fascia d'età.
- Non è noto se Optimark venga escreto nel latte materno. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo la somministrazione di Optimark.
- L'uso di Optimark non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna lo rendano necessario.
- Non esistono dati a favore dell'ell'emo-dialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

Tracciabilità

Su flaconcini, siringhe e flaconi dei GdCA vengono applicate etichette di identificazione adesive rimovibili. Tali etichette devono essere rimosse e applicate sulla cartella clinica del paziente per una

documentazione accurata sull' agente di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere riportata nella documentazione clinica del paziente.

Si ricorda che allo stato attuale gli stampati sono in corso di modifica e le etichette rimovibili sono in fase di implementazione.

Informazioni generali sulla NSF

La NSF, nota anche come Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (Nephrogenic Fibrosing Dermopathy – NFD), è una grave patologia potenzialmente fatale caratterizzata dalla formazione di tessuto connettivo nella cute, che diventa spessa, ruvida e dura e può indurre contratture e immobilità articolare. I pazienti affetti da NSF possono presentare un coinvolgimento sistemico di altri organi, inclusi polmoni, fegato, muscoli e cuore.

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

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Allegato

Messaggio chiave per medici/operatori sanitari - Agenti di contrasto contenenti gadolinio (GdCA) e rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Nota regolatoria chiave

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha riesaminato il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associato agli agenti di contrasto contenenti gadolinio (GdCA)¹. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, il CHMP ha approvato la seguente classificazione del rischio di NSF associato ai GdCA:

Alto rischio

Omniscan (gadodiamide), Optimark (gadoversetamide), Magnevist (acido gadopentetico)

Medio rischio

MultiHance (acido gadobenico), Primovist (acido gadoxetico), Vasovist (gadofosveset)

Basso rischio

Gadovist (gadobutrolo), ProHance (gadoteridolo), Dotarem (acido gadoterico)

Nota per medici/operatori sanitari

Per i GdCA devono essere adottate le seguenti misure di minimizzazione del rischio:

GdCA ad alto rischio (Omniscan, Optimark, Magnevist)

- Prima dell'uso, tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per evidenziare una eventuale disfunzione renale tramite analisi di laboratorio. Lo screening relativo a un'eventuale disfunzione renale è particolarmente importante nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
- L'uso di GdCA a rischio elevato è controindicato nei pazienti con grave disfunzione renale (velocità di filtrazione glomerulare, GFR < 30 ml/min/1,73 m²), nella fase perioperatoria di un trapianto di fegato e nei neonati.
- Nei pazienti con disfunzione renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m²) e nei lattanti deve essere utilizzata la dose singola più bassa possibile. L'uso di un GdCA non deve essere ripetuto per almeno 7 giorni.
- L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo l'uso.
- L'uso non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna lo rendano necessario.
- Non esistono dati a favore dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti ad emodialisi.
- Le etichette di identificazione rimovibili che si trovano su flaconcini/siringhe/flaconi devono essere applicate sulla cartella clinica del paziente per una documentazione accurata sull'agente di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere riportata nella documentazione clinica del paziente.

¹ L'analisi è stata condotta in conformità all'Articolo 31 procedura di arbitrato della Direttiva del Consiglio 2001/83/EC (e successive modifiche e integrazioni) per i GdCA con autorizzazione decentralizzata e all'Articolo 20 procedura di arbitrato del Regolamento EC 726/2004 per i GdCA con autorizzazione centralizzata.

GdCA a medio rischio (MultiHance, Primovist, Vasovist)

Per i GdCA a rischio medio sono valide avvertenze più rigorose in confronto ai GdCA a basso rischio (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

- Prima dell'uso si raccomanda, per tutti i pazienti, lo screening relativo a un'eventuale disfunzione renale tramite analisi di laboratorio. Lo screening relativo a un'eventuale disfunzione renale è particolarmente importante nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
- Se l'uso dell' agente di contrasto non può essere evitato, utilizzare la dose singola più bassa possibile nei pazienti con grave disfunzione renale ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e nella fase perioperatoria di un trapianto di fegato. L'uso di un GdCA non deve essere ripetuto per almeno 7 giorni.
- Utilizzare la dose singola più bassa possibile nei neonati e nei lattanti. L'uso di un GdCA non deve essere ripetuto per almeno 7 giorni.
- La decisione se continuare o interrompere l'allattamento per 24 ore spetta a Lei, in accordo con la donna.
- L'uso non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna lo rendano necessario.
- Non esistono dati a favore dell'utilizzo dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti ad emodialisi.
- Le etichette di identificazione rimovibili che si trovano su flaconcini/siringhe/flaconi devono essere applicate sulla cartella clinica del paziente per una documentazione accurata dell' agente di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere riportata nella documentazione clinica del paziente.

GdCA a basso rischio (Gadovist, ProHance, Dotarem)

Per i GdCA a basso rischio sono valide avvertenze meno rigorose in confronto ai GdCA a rischio medio (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

- Prima dell'uso si raccomanda, per tutti i pazienti, lo screening relativo alla presenza di una eventuale disfunzione renale tramite analisi di laboratorio. Lo screening relativo a un'eventuale disfunzione renale è particolarmente importante nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
- Se è necessario utilizzare il GdCA nei pazienti con grave disfunzione renale ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e nella fase perioperatoria di un trapianto di fegato, deve essere utilizzata la dose singola più bassa possibile. L'uso di un GdCA non deve essere ripetuto per almeno 7 giorni.
- Utilizzare la dose singola più bassa possibile nei neonati e nei lattanti. L'uso di un GdCA non deve essere ripetuto per almeno 7 giorni.
- La decisione se continuare o interrompere l'allattamento per 24 ore spetta a Lei, in accordo con la donna.
- L'uso non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna lo rendano necessario.
- Non esistono dati a favore dell'emodialisi dell'utilizzo per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti ad emodialisi.
- Le etichette di identificazione rimovibili si trovano su flaconcini/siringhe/flaconi devono essere applicate sulla cartella clinica del paziente per una documentazione accurata dell' agente di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere riportata nella documentazione clinica del paziente.

Premesse

La fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), denominata in passato dermopatia nefrogenica fibrosante (NFD), è una grave patologia potenzialmente fatale caratterizzata dalla formazione di tessuto connettivo nella cute, che diventa spessa, ruvida e dura e può indurre contratture e immobilità articolare. I pazienti affetti da NSF possono presentare un coinvolgimento sistemico di altri organi comprendenti polmoni, fegato, muscoli e cuore.

Nove agenti di contrasto contenenti gadolinio sono autorizzati nell'Unione Europea: Omniscan[®] (gadodiamide), Optimark[®] (gadoversetamide), Magnevist[®] (acido gadopentetico), MultiHance[®] (acido gadobenico), Primovist[®] (acido gadoxetico), Vasovist[®] (gadofosveset), Gadovist[®] (gadobutrolo), ProHance[®] (gadoteridolo) e Dotarem[®] (acido gadoterico).

Il rischio di NSF dovuto ai GdCA è stato sottoposto a una valutazione accurata da parte dell'autorità regolatoria da quando tale associazione è stata osservata per la prima volta nel gennaio 2006². Nel dicembre 2007, il Gruppo Consultivo Scientifico per gli Agenti Diagnostici (*Scientific Advisory Group for Diagnostics*, SAG-D) del CHMP ha classificato i GdCA in tre categorie di rischio NSF sulla base delle loro proprietà termodinamiche e cinetiche. Il SAG-D ha manifestato preoccupazione riguardo la descrizione non standardizzata di diversi punti nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei GdCA ed ha evidenziato la necessità di ulteriori ricerche per chiarire l'aspetto correlato alla NSF.

Nell'ambito della recente valutazione dei GdCA, il CHMP ha esaminato i dati sul rischio di NSF nei pazienti con disfunzione renale e nei pazienti nella fase perioperatoria di un trapianto di fegato, l'uso in lattanti, neonati e anziani, l'uso durante la gravidanza e l'allattamento, la necessità di uno screening relativo a un'eventuale disfunzione renale prima dell'uso e i limiti di dose, le misure da adottare per documentare correttamente il GdCA utilizzato e gli studi ancora necessari.

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.
Erratum 2006 Jun; 21(6): 1745.