

N.º 014/CA

Data: 2007-02-07

Assunto: **Fibrose Sistémica Nefrogénica associada aos Meios de Contraste com gadolínio utilizados em Ressonância Magnética**

Para: Público e Profissionais de Saúde (Sítio do INFARMED)

Contacto no INFARMED: DGREE/ Departamento de Farmacovigilância

A Fibrose Sistémica Nefrogénica (NSF), doença debilitante e potencialmente fatal, tem sido associada à utilização de alguns meios de contraste intravenosos com gadolínio, utilizados em Imagiologia com Ressonância Magnética (IRM), em doentes com insuficiência renal grave. Com base nos dados disponíveis, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), recomenda:

- **Não utilizar** Omniscan[®] (gadodiamida) em doentes com insuficiência renal grave [i.e. TFG (taxa de filtração glomerular) <30ml/min/1.73m²] ou em doentes submetidos ou a aguardar transplante hepático.
- Devido à imaturidade da função renal nos recém-nascidos (i.e. < 4 semanas) e nas crianças até 1 ano de idade, a gadodiamida só deverá ser utilizada após apreciação cuidadosa.
- Em doentes com insuficiência renal grave (i.e. TFG <30ml/min/1.73m²) a utilização de outros meios de contraste com gadolínio deverá ser considerada após **cuidadosa ponderação**.

Na União Europeia (EU) existem oito meios de contraste com gadolínio autorizados: gadodiamida (Omniscan[®]), ácido gadopentético (Magnevist[®]), ácido gadobénico (MultiHance[®]), gadobutrol (Gadovist[®]), gadofosveset (Vasovist[®]), ácido gadotérico (Dotarem[®]), gadoteridol (ProHance[®]) e ácido gadoxético (Primovist[®]).

Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN)

A FSN, também designada como Dermopatia Fibrosante Nefrogénica (DFN), é uma doença rara caracterizada pela formação de tecido conjuntivo na pele, que se torna espessa, áspera e endurecida, podendo levar a retracções e imobilidade articular. Os doentes com FSN poderão apresentar envolvimento sistémico de órgãos incluindo os pulmões, fígado, músculo esquelético e coração; 5% dos doentes poderão ter uma progressão rápida e fulminante da doença. A FSN foi apenas notificada em doentes com insuficiência renal grave. Apesar da maioria dos doentes afectados terem doença renal avançada ou terminal, alguns casos foram também notificados em doentes com insuficiência renal moderada.

No início de 2006, foram pela primeira vez, identificados dados que sugeriam uma relação causal entre a FSN e os meios de contraste utilizados em IRM contendo gadolínio. Num artigo, cinco de nove doentes com insuficiência renal terminal (IRT) que utilizaram gadodiamida desenvolveram FSN 2-4 semanas depois¹. Numa curta sucessão de tempo, num outro estudo envolvendo 13 doentes com IRT e com FSN verificou-se que todos tinham utilizado gadodiamida (tempo de exposição média de 25 dias [intervalo de 2-75])².

Em todo o mundo, aproximadamente 200 casos de FSN em doentes com insuficiência renal foram notificados com meios de contraste utilizados em IRM contendo gadolínio, a maioria associado a agentes³ menos estáveis como o Omniscan[®] e o OptiMARK[®] (este último não está autorizado na EU). Um reduzido número de casos encontram-se associados ao Magnevist[®], um dos quais directamente atribuído a este meio de contraste num doente sujeito a doses repetidas e elevadas.

Mecanismo

O mecanismo através do qual alguns meios de contraste utilizados em IRM contendo gadolínio se encontram mais associados a FSN do que outros meios de contraste não está completamente esclarecido mas pensa-se poder estar relacionado com as diferentes propriedades físico-químicas que afectam a sua capacidade em libertar os iões livres de gadolínio^{3,4}. A precipitação dos iões livres de gadolínio nos tecidos e órgãos pode induzir a fibrose⁵ e estimular a FSN. Os doentes com insuficiência renal grave têm um risco acrescido de FSN uma vez que

demoram mais tempo a eliminar o meio de contraste do organismo – O tempo de semi-vida da gadodiamida aumenta de 1,3 horas em voluntários saudáveis para 34,3 horas em doentes com IRT⁶. Casos de FSN foram também notificados em doentes que foram submetidos ou estão a aguardar transplante hepático. Não existem casos conhecidos de FSN em doentes com função renal normal.

Avaliação em curso

Este assunto irá continuar em avaliação. Caso surja nova informação relevante, a mesma será divulgada pelo INFARMED.

Nova informação de segurança – Actualização do Resumo das Características do Medicamento

OMNISCAN® (GADODIAMIDA)

Secção 4.3

A gadodiamida está contra-indicada em doentes com insuficiência renal grave (TFG<30ml/min/1,73m²), e em doentes que se submeteram ou irão ser submetidos a transplante hepático (ver secção 4.4 - Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Secção 4.4

Doentes com insuficiência renal grave ou com transplante hepático:

Foram notificados casos de Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN) associados à utilização de meios de contraste contendo gadodiamida e outros meios de contraste contendo gadolínio em doentes com insuficiência renal grave (TFG<30ml/min/1.73m²) ou em doentes que se submeteram ou irão ser submetidos a transplante hepático (ver secção 4.3 – Contra-indicações).

Recém-nascidos e lactentes:

Devido à imaturidade da função renal nos recém-nascidos (< 4 semanas) e nas crianças até 1 ano de idade, o OMNISCAN® apenas deverá ser utilizado nestes doentes após ponderação cuidadosa.

Secção 4.8

Foram notificados casos de NSF após utilização de OMNISCAN®.

TODOS OS OUTROS MEIOS DE CONTRASTE COM GADOLÍNIO

Secção 4.4

Foram relatados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com insuficiência renal grave ($TFG < 30 \text{ml/min/1.73m}^2$). Como existe a possibilidade de ocorrência de FSN com a administração de xxxxx, este apenas deverá ser utilizado nestes doentes após ponderação cuidadosa.

Secção 4.8 (para aqueles produtos para os quais foram relatados casos)

Foram relatados casos de NSF.

Qualquer suspeita de reacção adversa deve ser notificada ao INFARMED.

Informações adicionais sobre FSN e meios de contraste utilizados em IRM contendo gadolínio poderão ser consultadas nos endereços:

European Society of Urogenital Radiology (ESUR) – <http://www.esur.org>

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) – <http://www.icnfd.org>

Para mais esclarecimentos contactar:

- Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde do INFARMED, através da Linha Verde do Medicamento: 800 222 444 ou por correio electrónico:

centro.informacao@infarmed.pt,

- Departamento de Farmacovigilância, através do telefone: 21-7987140 ou por correio electrónico:

farmacovigilancia@infarmed.pt

O Conselho de Administração,



(Dr^a. Luisa Carvalho)

Referências:

- ¹ 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.
- ² Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep; **17**(9):2359-62.
- ³ Idée JM, Port M, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006 Dec; **20**(6):563-76.
- ⁴ Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clin Radiol.* 2006 Nov; **61**(11):905-6.
- ⁵ Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: Is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? (*In press*).
- ⁶ Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998; **5**:491-502.