



Data:	09/02/2007
Referència:	2007009
	MR

## NOTA INFORMATIVA

### Fibrosi Sistèmica Nefrogènica (FSN) i Contrastos de Gadolini per a Ressonància Magnètica

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Especialitat farmacèutica**

Destinatari:

\* Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears \* Centre de Farmacovigilància de Catalunya \* Col·legis de farmacèutics \* Col·legis de metges \* Dipòsits de medicaments extrahospitalaris \* Direcció mèdica dels centres hospitalaris \* Dipòsits de medicaments intrahospitalaris \* Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries (CatSalut) \* Regions sanitàries (CatSalut) \* Sanitat Respon \* Serveis territorials del Dept. de Salut \* Serveis de farmàcia hospitalària \* Subd. Gral. Avaluació i Inspecció Sanitària del Dept. Salut \*

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha emès la nota informativa que us adjuntem, relativa a noves dades de seguretat relacionades amb l'administració de contrastos per a ressonància magnètica (RM) que contenen gadolini en pacients amb insuficiència renal grau i l'aparició de Fibrosi Sistèmica Nefrogènica (FSN).

Els agents de contrast per a RM amb gadolini autoritzats a l'Estat espanyol són:

- . GADOBENAT DE DIMEGLUMINA: Multihance®
- . GADOBUTROL: Gadovist®, Gadograf®
- . GADODIAMIDA: Omniscan®
- . GADOFOSVESET: Vasovist®
- . GADOPENTETAT DE DIMEGLUMINA: Magnograf®, Magnevist®
- . GADOTERAT DE MEGLUMINA: Dotarem®
- . GADOTERIDOL: Prohance®
- . GADOXETAT DISÒDIC: Primovist®

La FSN és una malaltia caracteritzada per un augment en la formació de teixit connectiu a la pell, que pot arribar a produir contractures incapacitants i disminució de la mobilitat de les articulacions, que es desenvolupa en un període de dies o setmanes. La FSN pot tenir afectació sistèmica d'altres òrgans, estimant-se que el 5% dels pacients tenen una evolució ràpida, progressiva i fulminant. La FSN es presenta únicament en pacients amb insuficiència renal, fonamentalment greu.

Us adjuntem la nota informativa que ha emès l'AEMPS, per tal que en tingueu coneixença i en pugueu fer la difusió escaient dins del vostre àmbit competencial, per tal que s'adoptin les mesures adoptades que s'hi indiquen en l'ús dels contrastos per a RM que contenen gadolini.

Aquesta informació també està disponible al web del Departament de Salut ([www.gencat.cat/salut](http://www.gencat.cat/salut)), als apartats Professionals/Farmàcia/Farmacovigilància/Comunicacions de riscos associades als medicaments notificades per l'AEMPS.



Salvador Cassany Pou  
Cap de servei de Control Farmacèutic  
i Productes Sanitaris



**m** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO  
DIVISION DE FARMACOEPIDEMOLOGIA Y  
FARMACOVIGILANCIA

- 8 FEB. 2007

**SALIDA**

SUBDIRECCIÓN GENERAL  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

## COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/03  
8 de febrero de 2007

### NOTA INFORMATIVA

## FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA Y CONTRASTES DE GADOLINIO PARA RESONANCIA MAGNÉTICA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relacionados con la administración de contrastes para resonancia magnética (RM) que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave y la aparición de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN).

Los agentes de contraste para RM con gadolinio autorizados en España son los siguientes: gadobenato de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®, Gadograf®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), gadopentetato de dimeglumina (Magnograf®, Magnevist®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®) y gadoxetato disódico (Primovist®).

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles en relación con la aparición de FSN en pacientes que han recibido este tipo de contrastes. Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Regulatoras europeas, ha adoptado las siguientes medidas:

- **Contrastes para RM con gadodiamida (Omniscan®):**
  - Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular-TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a transplante hepático.
  - En neonatos y en niños de hasta un año de edad, solo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.
- **Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida:**
  - La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>), solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

La AEMPS ha incorporado esta información de forma urgente en la ficha técnica y el prospecto de Omniscan® (gadodiamida) y está actualizando los del resto de contrastes para RM a base de gadolinio.

La FSN, inicialmente conocida como Dermoatopía Fibrosante Nefrogénica (DFN), fue descrita por vez primera en 1997, como una enfermedad idiopática, caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, por lo que ésta se engrosa, se vuelve áspera y dura, pudiendo llegar a

#### CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agamed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"  
C/Campezo nº 1 Edf. 8-3ª  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 53 30 y 31  
FAX: 91 822 53 36



producirse contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad de articulaciones. Se desarrolla en un periodo de días o semanas. La FSN puede tener afectación sistémica de otros órganos, habiéndose estimado que el 5% de los pacientes tienen una evolución rápida, progresiva y fulminante. La FSN se presenta únicamente en pacientes con insuficiencia renal, fundamentalmente grave.

La asociación entre la administración de contraste para RM a base de gadolinio (gadodiamida) en pacientes con insuficiencia renal como desencadenante de FSN, se identificó en algunos estudios recientemente publicados<sup>1,2</sup>. Hasta la fecha no se han comunicado casos de FSN en pacientes con función renal normal. También se han identificado como pacientes a riesgo aquellos que han tenido un trasplante hepático<sup>3,4</sup>.

Hasta el momento se conocen más de 200 casos de FSN en pacientes con insuficiencia renal, asociados a la administración de estos contrastes, la gran mayoría relacionados con la administración de gadodiamida, aunque se han comunicado un número reducido de casos relacionados con la administración de gadopentato de dimeglumina y de gadoversetamida (este último no comercializado en Europa)<sup>4,5</sup>.

El mecanismo por el que unos contrastes a base de gadolinio pueden favorecer más que otros la aparición de FSN no se conoce con exactitud, aunque se ha indicado que podría estar relacionado con sus diferentes propiedades físicoquímicas, que pueden afectar a la cantidad de gadolinio libre disponible. El depósito de gadolinio libre en los tejidos podría inducir fibrosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave estarían sometidos a un riesgo incrementado de FSN debido a la prolongación del tiempo de eliminación de gadolinio, que se ha estimado de 1,3 horas en voluntarios sanos frente a 34,3 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>6</sup>.

En consecuencia, la AEMPS desea remarcar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto a la aparición de FSN asociada a la administración de los contraste para RM a base gadolinio:

- Se han presentado casos de FSN asociados a este tipo de contrastes, fundamentalmente los que contienen gadodiamida, aunque algunos casos se han notificado en relación con otros quelatos de gadolinio.
- Por estos motivos, no se deben usar contrastes con gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático. Su administración en niños menores de un año de edad debe de hacerse después de una cuidadosa valoración.
- Para los demás contrastes para RM con gadolinio, deben extremarse la precauciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal grave, solo deben administrarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.
- Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar (prospecto de Omniscan®), los cuales se pueden obtener en la página web de la AEMPS o a través del laboratorio comercializador.



Se puede consultar información más detallada en:

- el Informe Público de Evaluación aprobado por el PhVWP, así como en un Documento de preguntas y respuestas, disponibles en la página web de la Agencia de Medicamentos Británica<sup>7</sup>.
- página web de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital ( [www.esur.org](http://www.esur.org) )
- Página web del Centro Internacional para la Investigación de la Dermopatía Fibrosante Nefrogénica ( [www.icnfd.org](http://www.icnfd.org) )

La AEMPS a través de su participación en PhVWP y de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras seguirá analizando la nueva información que aparezca a este respecto, en el caso de que se adopten nuevas medidas o que nuevos datos así lo aconsejen, la AEMPS informará puntualmente a los profesionales sanitarios.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente

EL SUBDIRECTOR GENERAL  
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

  
Edo: Emilio Vargas Castrillón

#### Referencias:

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. Corrección: 2006 Jun;21(6):1745
2. Märckmann 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. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KO, *et al*. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol*; 2003; 25: 204-09.
4. Maloo M, Abt P, Kashvap R, *et al*. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006; 6: 2212-17.
5. Information on Gadolinium-Containing Contrast Agents. FDA. Center for Drug Evaluation and Research-Drug Information ( <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm> ).
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.
7. Public Assessment Report: Increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. (disponible en: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) )