



PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

NOTA INFORMATIVA
ENERO DE 2011

ACTUALIZACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE DE GADOLINIO Y SU ASOCIACIÓN CON FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMÓLOGAS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA DE IMPORTANCIA SANITARIA PONER EN CONOCIMIENTO DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), inicialmente conocida como Dermopatía 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 con manchas oscuras o rojas, pudiendo llegar a 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. No hay tratamiento efectivo para la FSN.

En España se conocen más de 200 casos de FSN en pacientes con insuficiencia renal, asociados a la administración de estos medios de 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.

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 fibrosis sistémica nefrogénica 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.

Food and Drug Administration (FDA)

El pasado 9 de septiembre, la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration-FDA) emitió un comunicado de seguridad donde se requerían cambios en el etiquetado para los agentes de contraste basado en gadolinio para minimizar el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), una rara, pero grave condición asociada con el uso de los contrastes de gadolinio en ciertos pacientes con disfunción renal.

Los agentes de contraste basados en gadolinio son medicamentos intravenosos usados en el procedimiento de diagnóstico por imagen para aumentar la calidad de las imágenes de resonancia magnética (MRI) o angiografía de resonancia magnética (MRA).

La FSN no ha sido reportada en pacientes con función renal normal. Los pacientes con mayor riesgo para desarrollar FSN después de recibir agentes de contraste de gadolinio son aquellos con daño en la eliminación de los medicamentos, incluyendo pacientes con lesión renal aguda o crónica, enfermedad renal grave (con una tasa de filtración glomerular, TFG<30mL/min/1.73m²).

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

Estos cambios en el etiquetado están destinados a ayudar a garantizar que esos medicamentos sean usados apropiadamente y que los pacientes a riesgo por FSN en los pacientes que reciben los contrastes que contienen gadolinio sean activamente monitorizados por el desarrollo de FSN.

Las dosis mayores a las terapéuticas o dosis repetida de agentes de contraste basados en gadolinio también puede aparecer el incremento del riesgo para FSN.

El etiquetado revisado mejorará el uso seguro de los contrastes de gadolinio, recomendando a los profesionales de la salud lo siguiente:

1. No utilizar tres de los agentes de contraste basados en gadolinio (Magnevist, Omniscan y Optimark) en pacientes con lesión renal aguda o crónica y enfermedad renal grave. Estos tres agentes de contraste basados de gadolinio están contraindicado en estos pacientes.
2. Evaluar los pacientes previos a la administración de un agente de contraste basado en gadolinio para identificar aquellos con lesión renal aguda o crónica, enfermedad renal grave. Estos pacientes parecen tener un riesgo más alto de FSN.
3. Utilizar la historia clínica para evaluar a los pacientes por las características de lesión renal aguda o los factores de riesgo de la función renal crónicamente reducida.
 - Las características de la lesión renal aguda consiste en una rápida (horas a días) y una usual disminución reversible de la función renal, comúnmente en el ámbito de la cirugía, infección grave, lesión o toxicidad renal inducida por medicamentos. Los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular pueden no ser fiable para evaluar la función renal en el contexto de las lesiones renales agudas.
 - Para los pacientes a riesgo por una función renal crónicamente reducida (tal como pacientes mayores de 60 años, pacientes con presión arterial alta o con diabetes), estimar la función renal (tasa de filtración glomerular) a través de puebas de laboratorio.
4. Evitar el uso de los agentes de contraste basados en gadolinio, en pacientes que se sospecha o se conoce tienen discapacidad para la eliminación de medicamentos, amenos que la necesidad de la información diagnóstica sea esencial y no se disponga de imágenes de resonancia magnética sin contraste o de otras modalidades de imágenes alternativas.
5. Monitorear los signos y síntomas de FSN después de que un agente de contraste basado en gadolinio es administrado a un paciente sospechoso o se conoce tienen discapacidad para la eliminación de medicamentos.
6. No repetir la administración de cualquier agente de contraste basado en gadolinio una sola sesión.
7. Registrar el agente de contraste basado en gadolinio específico y la dosis administrada a los pacientes.
8. Cuando se administre un agente de contraste basado en gadolinio, no se debe exceder la dosis recomendada. Previo a cualquier readministración, permitir suficiente tiempo para la eliminación del agente de contraste basado en gadolinio del cuerpo. Las vidas medias de eliminación de los agentes de contraste basados en gadolinio son prolongadas en pacientes con deterioro renal, para los agentes que involucre significativa eliminación hepato-biliar y disfunción hepática, pueden prolongar el tiempo de eliminación.
9. Para los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar la pronta iniciación de la hemodiálisis tras la administración de un agente de contraste basado en gadolinio con el fin de mejorar la eliminación del agente de contraste desde el cuerpo. La utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN se desconoce.
10. Asesorar a los pacientes con enfermedad renal para que contacten a un profesional de la salud, si presenta cualquiera de los siguientes síntomas que se produzcan después de recibir un agente de contraste basado en gadolinio: ardor, picazón, inflamación, descamación, endurecimiento y estrechamiento de la piel, manchas rojas u oscuras de la piel, rigidez en las articulaciones con problemas para mover, doblar o enderezar los brazos, manos, piernas o pies, dolor en los huesos de la cadera o las costillas o debilidad muscular.

Health Canada (Canadá)

El 8 de enero de 2010, la autoridad de Salud de Canadá, informó que desde el 15 de agosto de 2006 al 15 de octubre de 2009, fueron reportados a nivel mundial un total de 93 casos de fibrosis sistémica nefrogénica con el uso de Optimark (gadoversetamida). Se estimó que entre el 1 de agosto de 2006 y el 31 de octubre de 2009 fueron distribuidos a nivel mundial 5,134,252 viales de Optimark (gadoversetamida).

La autoridad de Salud de Canadá, indicó los siguientes cambios en la monografía de gadoversetamida:

- Gadoversetamida ahora estará contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (tasa de filtración glomerular $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) o insuficiencia renal aguda de cualquier severidad debido al síndrome hepato-renal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.
- No se recomienda el uso de gadoversetamida en niños menores de 2 años de edad porque no ha sido estudiada la seguridad y la eficacia de gadoversetamida, así como su impacto en pacientes con función renal inmadura.

AEMPS (España)

Según nota informativa N° 2009/12 del 20 de noviembre de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, publicó la conclusión de la revisión realizada en Europa sobre la seguridad de los contrastes de gadolinio para resonancia magnética nuclear y el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica; así como las medidas para minimizar el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica que se incorporarán a las condiciones autorizadas de uso contempladas en la monografía correspondiente.

Dado que la información disponible sobre el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica es diferente para distintos contrastes de gadolinio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA ha establecido tres categorías de riesgo: Riesgo alto, riesgo medio y riesgo bajo.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas contraindicaciones, precauciones y recomendaciones de uso en distintos grupos de pacientes (embarazo y lactancia, pediatría, pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal y trasplante hepático) que ha propuesto el CHMP. Estas nuevas condiciones de uso, que se incorporarán a las fichas técnicas de estos medicamentos, son las siguientes:

1. Contrastes de gadolinio de riesgo alto (gadoversetamida, gadodiamida, gadopentato de dimeglumina):

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, en aquellos que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático, y en neonatos de menos de cuatro semanas.
- La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y en niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias.
- Como medida de precaución se debe suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de que la paciente haya recibido el contraste de riesgo alto.
- Antes de recibir estos contrastes, debe evaluarse en todos los pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

2. Contrastes de gadolinio de riesgo medio (gadofosveset trisódico, ácido gadoxético, gadobenato de dimeglumina) y riesgo bajo (gadoterato de dimeglumina, gadoteridol, gadobutrol):

- Se deben incorporar a la ficha técnica, advertencias sobre el uso de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático.
- La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave, pacientes que van a recibir trasplante hepático y neonatos y niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias.
- La decisión de continuar o suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de la resonancia debe ser adoptada por la mujer y el médico que la atiende.
- Se recomienda que, antes de recibir estos contrastes, se evalúe en estos pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

3. Para todos los contrastes de gadolinio se incluirá en la ficha técnica información referente a:

- Advertencias relativas a que los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo especial de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica, dado que, por las características de su función renal, la eliminación del contraste de gadolinio puede ser más lenta.
- No hay evidencia que apoye el uso de la hemodiálisis para prevenir o tratar la fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes que no la están recibiendo.

Adicionalmente, el CHMP ha recomendado el desarrollo de estudios adicionales que permitan obtener más información sobre la retención en tejidos a largo plazo de los contrastes de gadolinio.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS (PANAMÁ)

El Centro Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido notificaciones de sospechas de reacción adversa en este sentido. Sin embargo, nuestra Dirección está tomando las medidas administrativas necesarias para que se lleve a cabo la actualización de los insertos y monografías de los productos registrados con gadolinio.

DERIVADOS DE GADOLINIO REGISTRADOS EN PANAMÁ HASTA EL 22/12/2010

Nombre Comercial	Principio activo	Registro Sanitario	Laboratorio	Fecha de Expiración
Magnevist (469 mg/mL) Sol. Iny. IV	Gadopentetato de Dimeglumina 469 mg	36429	Bayer Schering Pharma AG de Alemania	22/07/2015
Megaray/469.01mg/mL Sol. Iny. IV	Gadopentetato de monomeglumina 469 mg	20090741624	Dongkook Pharmaceutical, co, LTD de Corea	-----
Magnilek (469 mg/mL) Sol. Iny. IV	Gadopentetato de Dimeglumina 469 mg	En trámite	Unique Pharmaceutical Lab. de la India	-----
Omniscan (287 mg/mL) 0.5mmol/mL Sol. Iny. IV	Gadodiamida 287 mg	56561	GE Healthcare Irland de Irlanda	02/07/2013
Optimark 0.5 mmol/mL Sol. Iny. IV	Gadoversetamida	61316	Mallinckrodt, INC de Estados Unidos	22/09/2015
Dotarem 0.5mmol/mL Sol. Iny. IV	Ácido Gadotérico 27.932g	53339	Guerbet, de Francia	07/08/2013

Base de Datos de Registro Sanitario

Finalmente se le recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas de estos y otros productos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

0

FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm>
2. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2007_03_NI_GADOLINIO_Y_FSN-f.pdf
3. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-12_gadolinio.pdf
4. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2010/optimark_hpc-cps-eng.php

Atentamente,

MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS