



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 luglio 2017
EMA/457616/2017

L'opinione finale dell'EMA conferma le restrizioni all'uso dei mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio nelle scansioni corporee

Le raccomandazioni concludono la valutazione scientifica dell'EMA sull'accumulo di gadolinio nel cervello e in altri tessuti

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso la revisione dei mezzi di contrasto a base di gadolinio, [confermando le raccomandazioni](#) di limitare l'uso di alcuni mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio utilizzati nelle scansioni corporee di risonanza magnetica e di sospendere le autorizzazioni di altri.

Le raccomandazioni - confermate dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA – fanno seguito ad una revisione che ha rilevato che a seguito dell'uso di agenti di contrasto a base di gadolinio si ha accumulo di gadolinio nei tessuti cerebrali.

Non esiste attualmente alcuna evidenza che i depositi di gadolinio nel cervello abbiano causato danni ai pazienti; tuttavia l'EMA ha raccomandato restrizioni per alcuni mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso in modo da prevenire qualsiasi rischio potenzialmente associato con l'accumulo di gadolinio nel cervello.

I mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso acido gadoxetico e acido gadobenico possono continuare ad essere utilizzati per le scansioni del fegato poiché vengono captati dal fegato e soddisfano un'importante esigenza diagnostica. Inoltre, l'acido gadopentetico somministrato per via intra-articolare (nell'articolazione) può continuare ad essere utilizzato per le scansioni articolari in quanto la dose di gadolinio utilizzata per le iniezioni articolari è molto bassa.

Tutti gli altri mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso (gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide) devono essere sospesi in tutta l'UE.

Un'altra classe di mezzi di contrasto a base di gadolinio noti come agenti macrociclici (gadobutrolo, acido gadoterico e gadoteridolo) sono più stabili e hanno una minore propensione al rilascio di gadolinio rispetto agli agenti lineari. Questi prodotti possono continuare ad essere utilizzati nelle loro indicazioni attuali ma alle dosi più basse in grado di migliorare le immagini in modo sufficiente e solo quando non sia appropriato effettuare scansioni del corpo non intensificate.

Le sospensioni o le restrizioni sui mezzi di contrasto lineari potranno essere revocate se le Aziende interessate produrranno evidenze, in un gruppo di pazienti identificato, di nuovi benefici tali da



superare il rischio di accumulo nel cervello o se le Aziende potranno modificare i propri prodotti in modo che non rilascino gadolinio in modo significativo o che non causino la ritenzione di gadolinio nei tessuti.

La revisione scientifica dell'EMA relativa all'accumulo di gadolinio nel cervello e in altri tessuti è ora conclusa. Le raccomandazioni finali saranno inviate alla Commissione europea, che pubblicherà una decisione definitiva giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.

Medicinale	Tipologia (formulazione)	Raccomandazione
Artirem / Dotarem (<i>acido gadoterico</i>)	macrociclico (e.v.)	mantenere
Artirem / Dotarem (<i>acido gadoterico</i>)	macrociclico (intra-articolare)	mantenere
Gadovist (<i>gadobutrolo</i>)	macrociclico (e.v.)	mantenere
Magnevist (<i>acido gadopentetico</i>)	lineare (intra-articolare)	mantenere
Magnevist (<i>acido gadopentetico</i>)	lineare (e.v.)	sospendere
Multihance (<i>acido gadobenico</i>)	lineare (e.v.)	limitare l'utilizzo alle scansioni epatiche
Omniscan (<i>gadodiamide</i>)	lineare (e.v.)	sospendere
Optimark (<i>gadoversetamide</i>)	lineare (e.v.)	sospendere
Primovist (<i>acido gadoxetico</i>)	lineare (e.v.)	mantenere
Prohance (<i>gadoteridolo</i>)	macrociclico (e.v.)	mantenere

Informazioni per i pazienti

- I mezzi di contrasto a base di gadolinio vengono somministrati ai pazienti durante le scansioni corporee per aiutare a ottenere un'immagine chiara delle parti interne del corpo.
- È noto che piccole quantità di gadolinio possono rimanere nel cervello dopo una scansione con questi mezzi di contrasto, anche se non vi è attualmente alcuna prova che queste piccole quantità causino alcun danno.
- Come precauzione, i medici cesseranno di utilizzare alcuni mezzi di contrasto per via endovenosa, mentre altri verranno utilizzati solo quando altri agenti non sono adatti (ad esempio per le scansioni del fegato).
- I mezzi di contrasto a base di gadolinio sono essenziali per la diagnosi di una vasta gamma di malattie che mettono a rischio la vita e disabilitanti.
- Se è necessaria di una scansione con un mezzo di contrasto a base di gadolinio come supporto al trattamento, il medico utilizzerà la dose minima necessaria ad ottenere un'immagine chiara.

- Se ha delle domande sulla scansione, si rivolga al suo medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

- L'accumulo di gadolinio nel cervello è stato confermato dalla spettrometria di massa e dagli incrementi di intensità del segnale nel tessuto cerebrale.
- I dati di stabilità, così come gli studi *in vitro* e non clinici, mostrano che i mezzi di contrasto lineari rilasciano gadolinio dalle molecole di ligando in misura maggiore rispetto ai mezzi di contrasto macrociclici.
- Non sono stati attribuiti effetti avversi neurologici, come disturbi cognitivi o del movimento, all'accumulo di gadolinio nel cervello con nessuno dei mezzi di contrasto a base di gadolinio.
- Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio per uso endovenoso gadodiamide e gadoversetamide, così come la formulazione per uso endovenoso dell'agente lineare acido gadopentetico, saranno sospese nell'Unione Europea.
- Due mezzi di contrasto lineari– acido gadoxetico e acido gadobenico – resteranno disponibili dal momento che questi medicinali vengono captati dal fegato, e possono pertanto essere utilizzati per il rilevamento di lesioni epatiche scarsamente vascolarizzate, specialmente nella fase ritardata del rilevamento, che non può essere investigata adeguatamente con altri agenti.
- Le formulazioni intra-articolari del mezzo di contrasto lineare acido gadopentetico continueranno ad essere disponibili poiché la dose di gadolinio richiesta per le scansioni è molto bassa.
- Anche tutti gli agenti macrociclici sottoposti alla revisione – gadobutrolo, acido gadoterico e gadoteridolo – resteranno disponibili.
- Gli operatori sanitari devono utilizzare i mezzi di contrasto a base di gadolinio solamente quando le informazioni diagnostiche essenziali non possono essere ottenute con una scansione non intensificata.
- Gli operatori sanitari devono sempre utilizzare la dose più bassa che fornisce sufficiente intensificazione per la diagnosi.
- Le informazioni del prodotto dei mezzi di contrasto a base di gadolinio che resteranno sul mercato nell'UE saranno contestualmente aggiornate.
- Agli operatori sanitari nell'UE sarà inoltre inviata una comunicazione con le informazioni riguardanti la revisione dei mezzi di contrasto a base di gadolinio condotta dall'EMA.

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 si basa sui campi magnetici prodotti dalle molecole d'acqua nel corpo. Una volta iniettato, il gadolinio interagisce con le molecole d'acqua. Come risultato di tale interazione, le molecole d'acqua producono un segnale più forte, contribuendo ad 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.

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 inizialmente 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 a marzo 2017.

A seguito della richiesta di alcuni dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio coinvolti in questa procedura, il PRAC ha riesaminato la raccomandazione iniziale. Le raccomandazioni finali del PRAC sono state trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere finale 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.