



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

BUENOS AIRES, 17 Sep 2007

VISTO la Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social N° 706/93, la Disposición A.N.M.A.T. N° 5904/96, la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98, el Expediente N° 1-0047- 0000-015925-07-2 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social N° 706/93 crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia cuyas funciones consisten en recoger, evaluar y organizar la información sobre los efectos adversos de los medicamentos después de su autorización y durante su comercialización, permitiendo la puesta en marcha de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control con el objetivo de proteger la salud de la población.

Que el artículo 2° de la Resolución N° 706/93 establece que "para el funcionamiento del sistema se constituye en Efector Central con sede en A.N.M.A.T., incorporándose efectores periféricos con experiencia en la actividad".

Que por el artículo 8°, inc. ñ) del Decreto N° 1490/92, esta Administración Nacional está facultada para adoptar las medidas más oportunas para proteger la salud de la población ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con los productos,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

substancias, elementos o materiales comprendidos en el Artículo 3° de la mencionada norma.

Que el artículo 3° inc. a) del Decreto N° 1490/92 establece que esta A.N.M.A.T. tendrá competencia en todo lo referido a "el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana."

Que la información de seguridad y advertencias de uso de los medicamentos es uno de los ítem que deben estar contenidos en los prospectos con los que se comercializan los medicamentos, a cuyos efectos la A.N.M.A.T. dictó la Disposición ANMAT N° 5904/96, e implementó un procedimiento de actualización ágil por razones de seguridad a través del dictado de la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98.

Que esta Administración Nacional tiene registrados agentes de contraste para Resonancia Magnética Nuclear (RMN) conteniendo algunos de los derivados de gadolinio, de los cuales se conocen gadodiamida, gadopentetato de dimeglumina, gadoversetamida, gadoteridol, gadobutrol, gadofosveset, gadoterato de meglumina, gadodoxetato disódico.

Que recientemente se ha dado a conocer nueva información internacional de seguridad con relación a los derivados de gadolinio, provenientes de diferentes agencias regulatorias, entre ellas de la Food and Drug Administration (FDA) -agencia de USA-, del Reino Unido y de España.

Que la mencionada información se refiere a la advertencia de aparición de Fibrosis



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

Sistémica Nefrogénica (FSN) en pacientes con insuficiencia renal grave, inicialmente conocida como Dermopatía Fibrosante Nefrogénica, (DFN) 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 producirse contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad de articulaciones.

Que internacionalmente se han informado más de 200 casos de DFN en pacientes con insuficiencia renal en su mayoría asociados principalmente a la coadministración de Gadodiamida.

Que asimismo esta información ha llevado a una revisión integral de aspectos de seguridad en general de los derivados de gadolinio, tales como gadodiamida, gadopentetato de dimeglumina, gadoversetamida, gadoteridol, gadobutrol, gadofosveset, gadoterato de meglumina, gadodoxetato disódico, y a contraindicar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, como así también en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Departamento de Farmacovigilancia, ambos de esta Administración Nacional, entienden que es conveniente que esta advertencia y nuevas precauciones y contraindicaciones sean incorporadas en los prospectos / manuales de uso de aquellos productos autorizados por la ANMAT conteniendo derivados de gadolinio, habida cuenta que algunos de estos derivados están autorizados para su comercialización.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos, y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 197/02.

Por ello,

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Los laboratorios titulares de certificados de productos que contengan derivados de GADOLINIO en cualquiera de sus formas deberán agregar en el prospecto/ Manual de uso a la fecha autorizado, en forma resaltada, lo consignado en el Anexo I de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 2°.- Los laboratorios titulares de certificados de productos a los que se hace referencia en el artículo 1° precedente, deberán adecuar los respectivos prospectos / Manual de uso a lo establecido en la presente Disposición mediante el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98 dentro de un plazo de 60 (SESENTA) DIAS CORRIDOS contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- El incumplimiento de la presente Disposición hará pasibles a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto N° 341/92.

ARTÍCULO 4°.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las Cámaras y Entidades Profesionales. Dése a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, a sus efectos. Dése copia a la Dirección de Evaluación de Medicamentos, al Departamento de Farmacovigilancia y al Instituto Nacional de Medicamentos. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-0047- 0000-0015925-07-2

DISPOSICIÓN N° 5555



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

ANEXO I

ADVERTENCIAS:

Existe alto riesgo de padecer "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" después de la administración de estos agentes de contraste para resonancia magnética nuclear en pacientes con insuficiencia renal severa aguda o crónica (filtración glomerular <30ml/min/1,73 m²) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier grado de severidad debido al síndrome hepato/renal o en período perioperatorio para transplante de hígado.

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica es una enfermedad debilitante y, en algunos casos, puede ser fatal; generalmente afecta la piel, los músculos y algunos órganos internos.

PRECAUCIONES

El riesgo para el desarrollo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal moderada es desconocido, por lo tanto se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (filtración glomerular 30-59 ml/min/1.73 m²).

En recién nacidos e infantes hasta 1 año de edad sólo debe utilizarse después de una cuidadosa consideración debido a la inmadurez de la función renal.

Se debe evitar el uso de compuestos derivados del gadolinio a menos que la información



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

diagnóstica sea esencial y no disponible con una imagen de resonancia magnética sin contraste. Al administrar gadolinio no debe excederse la dosis recomendada. Debe permitirse un plazo suficiente para la eliminación del gadolinio antes de cualquier readministración.

Es importante que el médico, previo a la aplicación del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura, determine la función renal de los pacientes, ya sea a través de su historia clínica y/o por pruebas de laboratorio las cuales medirán la función renal.

El tiempo transcurrido entre la administración del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura y el diagnóstico de la "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" es variable pudiendo ir de días a meses.

Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la "Fibrosis Sistémica Nefrogénica".

Para los pacientes que realizan hemodiálisis, los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar realizar inmediatamente hemodiálisis luego de la administración de gadolinio para aumentar la eliminación del agente de contraste. De la primera a la tercera sesión de hemodiálisis, las tasas de eliminación promedio reportadas fueron 78%, 96%, y 99%. No obstante se desconoce si la hemodiálisis previene la aparición de la fibrosis sistémica nefrogénica.

Se desconoce el riesgo para desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias*
A.N.M.A.T.

CONTRAINDICACIONES

No se deben usar contrastes con gadolinio o derivados tales como gadodiamida u otros quelatos diferentes de gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal severa y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático.

* Contrastes para RM con gadodiamida: Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a trasplante hepático. Y en neonatos y en niños de hasta un año de edad sólo 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 severa (tasa de filtración glomerular < 30 ml/mn/1,73 m²) solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

Expediente n° 1-0047- 0000-0015925-07-2

DISPOSICIÓN N°