

În atenția

FURNIZORILOR DE SERVICII MEDICALE

Având în vedere adresa CNAS nr. LM10687/10.01.2018 înregistrată la CAS Botoșani la nr. 550/10.01.2018, în conformitate cu Adresa ANMDM nr. 35333E /19.12.2017, înregistrată la CNAS la nr. LM10687/19.12.2017 vă aducem la cunoștință modificarea textului „Comunicării către profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la recomandările actualizate ca urmare a reevaluării informațiilor privind acumularea de **gadolinium** în țesutul cerebral și în alte țesuturi, asociate cu administrarea de substanțe de contrast care conțin **gadolinium**“, în conformitate cu decizia CE nr. C(2017)7941 din 23.11.2017 care prevede suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru : **Magnevist** (pentru indicația IRM a întregului corp și IRM craniană și spinală), **Optimark** și **Omniscan**. Utilizarea **Multihance** va fi restricționată numai pentru imagistica hepatică.

În acest sens anexăm la prezenta documentul „**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății – Substanțele de contrast care conțin gadolinium: recomandările actualizate ca urmare a reevaluării informațiilor privind acumularea de gadolinium în țesutul cerebral și în alte țesuturi.**”

Cu stimă,

PREȘEDINTE-DIRECTOR GENERAL
Ec. CARMEN RODICA NICOLAU



SERVICIUL MEDICAL
MOROȘANU DRAGOȘ



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Moroșanu Dragoș'.

CCU 3279/2.12.2017 11:00:34 19-12-2017



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
INTRAȘI Nr. 3279/2.12.2017
Ziua 19 Luna 12 Anul 2017

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-318.34.87
www.anm.ro

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
SERVICIUL MEDICAL
Nr. 3.1.1
Ziua 19 Luna 12 Anul 2017

MEDEC SEF
[Signature]

Către,
CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Domnului Președinte Laurențiu Teodor Mihael

Vă aducem la cunoștință modificarea textului Comunicării către profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la recomandările actualizate ca urmare a reevaluării informațiilor privind acumularea de gadolinu în țesutul cerebral și în alte țesuturi, asociate cu administrarea de substanțe de contrast care conțin gadolinium.

Comunicarea transmisă în atenția dumneavoastră prin fax în data de 06.10.2017 și ulterior prin poștă, a fost revizuită ca urmare a adoptării Deciziei Comisiei Europene C(2017)7941 final din 23.11.2017 pentru substanțele de contrast care conțin gadolinu, cu inserarea textului evidențiat prin font gri referitor la condițiile și termenele de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa IB a Deciziei CE.

Substanțele de contrast care conțin gadolinu autorizate și comercializate în România la momentul aprobării acestei comunicări sunt: Gadovist (gadobutrol), Magnevist (acid gadopentetic), Primovist (acid gadoxetic), Multihance (acid gadobenic), Optimark (gadoversetamidă) și Omniscan (gadodiamidă).

Decizia CE prevede suspendarea autorizațiile de punere pe piață pentru: Magnevist (pentru indicația IRM a întregului corp și IRM cranină și spinală), Optimark și Omniscan. Utilizarea Multihance va fi restricționată numai pentru imagistica hepatică. ANMDM va suspenda/modifica autorizațiile de punere pe piață conform termenelor și condițiilor stabilite în Decizia Comisiei Europene.

Anexăm la această adresă documentul „Comunicare către profesioniștii din doemniul sănătății”, revizuită.

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția Farmaceutică și Dispozitive Medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

PREȘEDINTE,
Dr. Nicolae Foltș

ȘEF SERVICIU FARMACOVIGILENȚĂ
ȘI MANAGEMENTUL RISCULUI
Dr. Roxana Stroș



Foan
19/12/17
[Arrow pointing down]

Lici
reg. revizuirea la
anexa subiect
de informare
[Signature]

LM 10687
19 12 2017

Decembrie 2017

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

**Substanțele de contrast care conțin gadolinium: recomandări actualizate ca
urmare a reevaluării informațiilor privind acumularea de gadolinium
în țesutul cerebral și în alte țesuturi**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), companiile enumerate în anexă doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- O analiză efectuată de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a confirmat faptul că în țesutul cerebral se acumulează cantități mici de gadolinium după utilizarea substanțelor de contrast care conțin gadolinium.
- La substanțele de contrast cu ligand linier care conțin gadolinium, a fost observată o acumulare mai importantă de gadolinium în creier, comparativ cu substanțele de contrast cu liganzi macrociclici.
- Până în prezent, nu există dovezi privind afectarea pacienților ca urmare a acumulării de gadolinium în creier, indiferent de tipul substanței de contrast.
- Deoarece nu se cunosc riscurile pe termen lung asociate acumulării de gadolinium în țesutul cerebral, EMA a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață în UE pentru substanțele de contrast cu ligand linier și administrare intravenoasă, cu excepția acidului gadoxetic și a acidului gadobenic, care vor rămâne disponibile doar pentru utilizare în imagistica hepatică.
- În acest sens, Comisia Europeană (CE) a emis în data de 23 Noiembrie 2017 o decizie cu caracter obligatoriu din punct de vedere juridic, aplicabilă în toate statele membre ale UE, iar Autoritățile Naționale Competente (în România – ANMDM) vor modifica și suspenda autorizațiile de punere pe piață, după caz, conform condițiilor stabilite prin Decizie.

- Substanțele de contrast care conțin acid gadopentetic vor continua să fie disponibile numai pentru administrare intraarticulară.
- De asemenea, vor rămâne disponibile toate substanțele de contrast cu liganzi macrociclici și administrare intravenoasă și intraarticulară.
- Profesioniștii din domeniul sănătății vor utiliza substanțele de contrast care conțin gadolinu numai în situația în care informațiile esențiale pentru stabilirea diagnosticului nu pot fi obținute fără substanță de contrast.
- Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să utilizeze întotdeauna cea mai mică doză posibilă pentru îmbunătățirea suficientă a vizibilității, în vederea stabilirii diagnosticului.

| Prezentare generală a recomandărilor privind substanțele de contrast care conțin gadolinu autorizate în UE | | |
|---|---|---|
| Substanța de contrast | Tipul liganzilor (calea de administrare) | Situația autorizației de punere pe piață* |
| Artirem/Dotarem/Dotarem Arthro (acid gadoteric) | macrociclic (intra-articular) | menținută |
| Dotarem (acid gadoteric)† | macrociclic (i.v.) | menținută |
| Gadovist (gadobutrol) | macrociclic (i.v.) | menținută |
| Magnevist (acid gadopentetic) | liniar (intra-articular) | menținută |
| Magnevist (acid gadopentetic)‡ | liniar (i.v.) | suspendată |
| Multihance (acid gadobentic) | liniar (i.v.) | restricționată doar la utilizare în imagistica hepatică |
| Omniscan (gadodiamidă) | liniar (i.v.) | suspendată |
| Optimark (gadoversetamidă) | liniar (i.v.) | suspendată |

* Situația autorizației de punere pe piață este în funcție de țara în care este autorizată.

| | | |
|----------------------------|--------------------|-------------|
| Primovist (acid gadoxetic) | liniar (i.v.) | menținută § |
| Prohance (gadoteridol) | macrociclic (i.v.) | menținută |

* Pentru produsele ale căror autorizații sunt menținute, au fost actualizate informațiile despre medicament.

† În plus, medicamentele generice respective (Cyclolux, Dotagita, Dotagraf, Dotamulti, Dotsapin, DotsaVision, Gadoterzaur Guerbet Gadotersăure Sanochemia).

‡ În plus, medicamentele generice respective (Gadocoon, Gadolan, Gadopent, Gadopentat, Gadopur, Gadothek, Magnegita, Magnetolux, Magnevision, Magnograf, MR-Lux).

§ Acidul gadoxetic este indicat numai pentru diagnosticul imagistic al leziunilor hepatice.

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective

O evaluare cuprinzătoare realizată de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a oferit dovezi convingătoare privind acumularea de gadolinu în creier, după utilizarea intravenoasă a substanțelor de contrast care conțin gadolinu pentru investigarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Existența depozitelor de gadolinu din creier a fost confirmată de studii care măsoară concentrațiile de gadolinu prin spectrofotometrie de masă și prin creșterea intensității semnalului în țesutul cerebral observate în IRM.

La substanțele de contrast cu ligand liniar care conțin gadolinu a fost observată o acumulare mai importantă de gadolinu în creier, comparativ cu substanțele de contrast cu liganzi macrociclici.

Nu există dovezi privind afectarea pacienților și nu au fost asociate efecte neurologice adverse, cum ar fi tulburări cognitive sau de mișcare, cu administrarea niciunei substanțe de contrast care conține gadolinu. Cu toate acestea, riscurile pe termen lung asociate acumulării de gadolinu în creier nu sunt cunoscute, iar datele de siguranță corespunzătoare sunt limitate.

Având în vedere toate datele disponibile, inclusiv informații privind acumularea de gadolinu în alte țesuturi, precum și opinii ale grupurilor de experți, EMA a emis recomandări pentru a preveni orice risc asociat cu depunerea gadoliniului în creier.

Se vor suspenda, prin urmare, autorizațiile de punere pe piață pentru substanțele de contrast intravenoase cu ligand liniar care conțin gadodiamidă, gadoversetamidă, precum și substanțele de contrast intravenoase cu ligand liniar care conțin acid gadopentetic.

EMA a considerat că raportul beneficiu-risc pentru două substanțe de contrast cu ligand liniar cu administrare intravenoasă care conțin acid gadoxetic sau acid gadobenic, este favorabil numai pentru utilizarea în imagistica hepatică. Acestea sunt preluate de ficat și se utilizează pentru a vizualiza leziuni hepatice vasculare, în special în imagistica cu fază întârziată, în care nu sunt adecvate alte substanțe de contrast. Prin urmare, autorizația de punere pe piață a acidului gadoxetic pentru examinarea hepatică este menținută, în timp ce autorizația pentru acidul gadobenic se restricționează la investigațiile imagistice hepatice.

Formulara intraarticulară a acidului gadopentetic este menținută deoarece doza de gadolinu utilizată pentru injecțiile în articulații este scăzută și nu este probabil ca pacienții să aibă nevoie de injecții repetate.

Toate substanțele de contrast cu liganzi macrociclici analizate - gadobutrol, acid gadoteric și gadoteridol - vor rămâne autorizate pentru indicațiile actuale.

Deoarece acumularea gadoliniului poate apărea în cazul tuturor substanțelor de contrast care conțin gadolinu, specialiștii din domeniul sănătății vor utiliza aceste substanțe de contrast numai în situația în care informațiile esențiale pentru stabilirea diagnosticului nu pot fi obținute fără imagistică îmbunătățită și cele mai mici doze care oferă îmbunătățirea suficientă a vizibilității în stabilirea diagnosticului. Au fost actualizate în consecință informațiile de prescriere pentru substanțele de contrast care conțin gadolinu care se mențin pe piață.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea substanțelor de contrast care conțin gadolinu către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr. 48,
Sector 1, 011478 - București,
România

Fax: +4 021 316 34 97

Tel: +4 021 317 11 02

E-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

| Denumire medicament | DAPP | Email farmacovigilență România | Telefon de contact | Fax |
|---------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|---------------|
| Gadovist | Bayer Pharma AG, Germania | pharmacovigilance_romania@bayer.com | 021 528 59 09 0723 505 648 | |
| Magnevist | Bayer Pharma AG, Germania | pharmacovigilance_romania@bayer.com | 021 528 59 09 0723 505 648 | |
| Primovist | Bayer Pharma AG, Germania | pharmacovigilance_romania@bayer.com | 021 528 59 09 0723 505 648 | |
| Multihance | Bracco Imaging S.p.A., Italia | pharmacovigilance@swopharma.ro | 021 260 13 44 | 021 202 93 27 |

| | | | | |
|----------|--|---|-----------------------------|---------------|
| Optimark | Mallinckrodt Deutschland GmbH - Germania | axentelidia@gmail.com apostol.dolina@gmail.com | 0722404737; 0726 255 782 | |
| Omniscan | GE Healthcare AS, Norvegia | | 021 301 74 74 | 021 301 74 75 |

Anexa - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

| Deținătorul autorizației de punere pe piață | Reprezentanța locală | Denumirea comercială | DCI/Concentrație | Forma farmaceutică | Calea de administrare |
|---|---|----------------------|---|---------------------|---|
| Bayer Pharma AG, Germania | <p>S.C. BAYER S.R.L. România Adresă: Șos. Pipera, Nr. 42, Etajele 1,16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel birou: + 40 21 528 59 09 Mobil: + 40 723 505 648 E-mail: pharmacovigilanta_romania@bayer.com</p> <p>Informații suplimentare: medical-info-ro@bayer.com</p> | Gadovist | Gadobutrol 604,72mg/ml (1,0 mmol/ml) | soluție injectabilă | intravenoasă |
| Bayer Pharma AG, Germania | <p>S.C. BAYER S.R.L. România Adresă: Șos. Pipera, Nr. 42, Etajele 1,16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel birou: + 40 21 528 59 09 Mobil: + 40 723 505 648 E-mail: pharmacovigilanta_romania@bayer.com</p> <p>Informații suplimentare: medical-info-ro@bayer.com</p> | Magnevist | Acid gadopentatonic 469,01 mg/ml (0,5 mmol/ml) | soluție injectabilă | intravenoasă (restricționat la administrare intrarticulară) |

| | | | | | |
|--|---|-----------|---------------------------------|------------------------|---|
| Bayer Pharma AG, Germania | S.C. BAYER S.R.L. Romania Adresă: Șos. Pipera, Nr. 42, Etajele 1, 16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, Romania Tel birou: + 40 21 528 59 09 Mobil: + 40 723 505 648 E-mail: pharmacovigilance_romanian@bayer.com Informații suplimentare: medical-info-ro@bayer.com | Primovist | Acid gadoteric, 0,25 mmol/ml | soluție injectabilă | intravenosă |
| Bracco Imaging S.p.A., Italia | Europharma AG - Romania Adresă: Bd. Primăverii nr.19-21, Scara B, Etaj 1, Sector 1 011972 - București, Romania Telefon: 021 260 13 44 Fax: 021 202 93 27 E-mail: pharmacovigilance@europharma.ro | Multiance | Acid gadobenic 0,5 M | soluție injectabilă | intravenosă (restricționat la imagistica hepatică) |
| Mallinckrodt Deutschland GmbH - Germania | SC Art Promopharma SRL Adresă: Str. Donath nr. 38, Bl. P3, Ap. 29, Cluj-Napoca Telefon / Fax: 0722404737; 0726 255 782 E-mail: axentelictis@gmail.com apostol.doana4@gmail.com Numele persoanei de contact: Dr. Axente Liția, Farm. Apostol Doana | Optimark | Gadoversetamidă 500 µmol/ml | soluție injectabilă | intravenosă (suspendat) |
| GE Healthcare AS, Norvegia | A&D Pharma Marketing & Sales Services Str. Ciobanului nr. 133, Mogoșoaia, Jud. Ilfov Cod poștal 077135, România Tel +4021 301 74 74 Fax +4021 301 74 75 | Omniscan | Gadodiamidă 0,5 mmol/ml | soluție injectabilă | intravenosă (suspendat) |