

MINISTERUL SANATATII	
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI	
DISPOZITIVELE DE MEDICALIZARE	
INTRARE	Nr. AN
11/19	12/19
Luna	Anul
AGENTIA NAȚIONALĂ SĂNĂTATEA	
Str. Av. Sănătatea nr. 4	
CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURARI DE SANATATE	
SERVICIUL MEDICAL	
Nr. 3...51...	
Ziua	Luna
19	12
Anul	
2011	

Catte.

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Domnului Președinte Laurentiu Teodor Mihai

Vă aducem la cunoștință modificarea textului Comunicării către profesionistii din domeniul sănătății cu privire la recomandările actualizate ca urmare a reevaluărilor informațiilor privind acumularea de gadoliniu în țesutul cerebral și în alte țesuturi, asociate cu administrarea de substanțe de contrast care contin 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 gadoliniu, 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 gadoliniu 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 craniină 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 domeniul sănătății”, revizuită.

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

PRESEDINTE,
Dr. Nicolae Fot



**SEF SERVICIU FARMACOVIGILENTĂ
ȘI MANAGEMENTUL RISCULUI**
Dr. Roxana Stroe

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 gadoliniu după utilizarea substanțelor de contrast care conțin gadoliniu.
- La substanțele de contrast cu ligand liniar care conțin gadoliniu, a fost observată o acumulare mai importantă de gadoliniu în creier, comparativ cu substanțele de contrast cu liganzi macrociclici.
- Până în prezent, nu există dovezi privind afectarea pacienților ca urmare a acumulării de gadoliniu în creier, indiferent de tipul substanței de contrast.
- Deoarece nu se cunosc riscurile pe termen lung asociate acumulării de gadoliniu în țesutul cerebral, EMA a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață în UE pentru substanțele de contrast cu ligand liniar 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.

1.1.2. Substanțele de contrast care conțin acid gadopentetic vor continua să fie disponibile numai pentru administrare intraarticulară.

1.1.3. De asemenea, vor rămâne disponibile toate substanțele de contrast cu liganzi macrociclici și administrare intravenoasă și intraarticulară.

1.1.4. Profesioniștii din domeniul sănătății vor utiliza substanțele de contrast care conțin gadoliniu numai în situația în care informațiile esențiale pentru stabilirea diagnosticului nu pot fi obținute fără substanță de contrast.

1.1.5. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să utilizeze întotdeauna cea mai mică doză posibilă pentru îmbunătățirea suficientă a vizibilității, în vederea stabilirii diagnosticului.

- 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 gadoliniu 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 gadoliniu autorizate în UE

Substanță de contrast	Tipul liganzilor (calea de administrare)	Situată autorizației de punere pe piață*
Artarem/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 gadobenic)	liniar (i.v.)	restricționată doar la utilizare în imagistica hepatică
Omniscan (gadodiamidă)	liniar (i.v.)	suspendată
Optimark (gadoversetamidă)	liniar (i.v.)	suspendată

* În cadrul unei recenzii a produselor de mediu, înainte de lansarea în piață, au fost identificate următoarele probleme:

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, Dotaspin, Dotavision, Gadoterzaur Guerbet Gadotersäure Sanochemia).

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

§ Acidul gadoxetic este indicat numai pentru diagnosticul imagistic al lezunilor hepatico.

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 gadoliniu în creier, după utilizarea intravenoasă a substanțelor de contrast care conțin gadoliniu pentru investigarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Existența depozitelor de gadoliniu din creier a fost confirmată de studii care măsoară concentrațiile de gadoliniu prin spectrofotometrie de masă și prin creșterea intensității semnalului în țesutul cerebral observate în IRM.

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

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 gadoliniu. Cu toate acestea, riscurile pe termen lung asociate acumulării de gadoliniu în creier nu sunt cunoscute, iar datele de siguranță corespunzătoare sunt limitate.

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

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 lezuni hepatici 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 hepatici.

Formularea intraarticulară a acidului gadopentetic este menținută deoarece doza de gadoliniu utilizată pentru injecțiile în articulații este scăzută și nu este probabil ca pacientii să aibă nevoie de injecții repetitive.

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 gadoliniu, profesioniștii 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 gadolinium 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 gadolinium 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 secția Raporteză 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 farmacovigiliență România	Telefon de contact	Fax
Gadovist	Bayer Pharma AG, Germania	pharmacovigilance_romania@bayer.com	021 528 59 09 0723 505 648	
Magnovist	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@ewopharma.ro	021 260 13 44	021 202 93 27

Optimark	Mallinckrodt Deutschland GmbH - Germany	axentelidia@gmail.com apostol.dolina4@gmail.com	0722404737; 0726 255 782	
Omniscan	GB Healthcare AS, Norvegia		021 301 74 74	021 301 74 73

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

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

Deținător autorizației de punere pe piață	Reprezentanța locală	Denumirea comercială	DCI/Cosntraiție	Formă farmaceutică	Calea de administrare
Bayer Pharma AG, Germania	S.C. BAYER S.R.L. România Adresă: Str. Pipera, Nr. 42, Erajele 1,16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel birou: + 40 21 523 59 09 Mobil: + 40 723 505 648 E-mail: pharmacovigilance_romania@bayer.com Informații suplimentare: medical-info-bayer.com	Gadovist	Gadobutrol 604,72mg/ml (1,0 mmol/ml)	solutie injectabila	intravenoasă
Bayer Pharma AG, Germania	S.C. BAYER S.R.L. România Adresă: Str. Pipera, Nr. 42, Erajele 1,16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel birou: + 40 21 523 59 09 Mobil: + 40 723 505 648 E-mail: pharmacovigilance_romania@bayer.com Informații suplimentare: medical-info-bayer.com	Magentist	Acid gadopentetic 469,01 mg/ml (0,5 mmol/ml)	solutie injectabila	intravenoasă (restrictiune la administrare intramurală)

S.C. BAYER S.R.L. România Adresă: Sos. Pipera, Nr. 42, Elaiele 1, 16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel fax: +40 21 528 59 09 Mobil: +40 723 505 648 E-mail: pharmacovigilance_romania@bayer.com Informatii suplimentare: medical-info-bayer.com	Primovist Acid gadobuteric, 0,25 mmol/ml	solutie injectabila intravenoasa
Braecco Imaging S.p.A., Italia Adresă: Bd.Prințulverii nr.19-21, Scara B, Etaj 1, Sector 1 011972 - Bucureşti, România Telefon: 021 260 13 44 Fax: 021 202 93 27 E-mail: pharmacovigilance@ewopharma.ro	Multifinance Acid gadobuteric 0,5 M	solutie injectabila intravenoasa (restricționat la imagingul hepatice)
SC ART Preparati SRL Adresă: Str. Donath nr. 38, Bl. P3, Ap. 29, Cluj-Napoca Telefon / Fax: 0722404737; 0726 255 782 E-mail: agentelidia@gmail.com apostol.doina4@gmail.com Numere personale de contact: Dr. Axente Lidia, Farm.Apostol Doina	Optimark Gadoversetamida 500 μmol/ml	solutie injectabila intravenoasa (suspendat)
GE Healthcare AS, Norvegia Adresă: Str. Cioceanului nr. 133, Mogoșoaia, Jud. Ilfov Cod postal 077135, România Tel +4021 301 74 74 Fax +4021 301 74 75	Omniscan Gadofosfamide 0,5 mmol/ml	solutie injectabila Intravenoasa (suspendat)