

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) Substanțele de contrast care conțin acid gadopentetic vor continua să fie disponibile numai pentru administrare intraarticulară.
(2) De asemenea, vor rămâne disponibile toate substanțele de contrast cu liganzi macrociclici și administrare intravenoasă și intraarticulară.
(3) 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.

- 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)	Situația autorizației de punere pe piață*
<b>Artarem/Dotarem/Dotarem Arthro (acid gadoteric)</b>	macrociclic (intra-articular)	menținută
<b>Dotarem (acid gadoteric)†</b>	macrociclic (i.v.)	menținută
<b>Gadovist (gadobutrol)</b>	macrociclic (i.v.)	menținută
<b>Magnevist (acid gadopentetic)</b>	liniar (intra-articular)	menținută
<b>Magnevist (acid gadopentetic)‡</b>	liniar (i.v.)	suspendată
<b>Multihance (acid gadobenic)</b>	liniar (i.v.)	restricționată doar la utilizare în imagistica hepatică
<b>Omniscan (gadodiamid)</b>	liniar (i.v.)	suspendată
<b>Optimark (gadoversetamid)</b>	liniar (i.v.)	suspendată

\* În cadrul unei autorizații de punere pe piață, se pot include restricții sau condiții specifice.

<b>Primovist (acid gadoxetic)</b>	liniar (i.v.)	menținută §
<b>Prohance (gadoteridol)</b>	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, Gadoterzuur Guerbet Gadoterium Sanochemia).

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

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

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

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

Deoarece acumularea gadolinului 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](http://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](mailto:adr@anm.ro)

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

Denumire medicament	DAPP	Email farmacovigilanță România	Telefon de contact	Fax
Gadovist	Bayer Pharma AG, Germania	<a href="mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com">pharmacovigilance_romania@bayer.com</a>	021 528 59 09 0723 505 648	
Magnevist	Bayer Pharma AG, Germania	<a href="mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com">pharmacovigilance_romania@bayer.com</a>	021 528 59 09 0723 505 648	
Primovist	Bayer Pharma AG, Germania	<a href="mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com">pharmacovigilance_romania@bayer.com</a>	021 528 59 09 0723 505 648	
Multihance	Bracco Imaging S.p.A., Italia	<a href="mailto:pharmacovigilance@swopharma.ro">pharmacovigilance@swopharma.ro</a>	021 260 13 44	021 202 93 27

Optimark	Mallinckrodt Deutschland GmbH - Germany	axentelidla@gmail.com spostol.doina4@gmail.com	0722404737; 0726 255 782	
Omniscan	GB Healthcare AS, Norvegia		021 301 74 74	021 301 74 73

**Anexa - Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de Autorizație de Punere pe Piață**  
 Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

Deținător autorizați de punere pe piață	Reprezentanța locală	Denumirea comercială	DCU/Concentrație	Formă farmaceutică	Calea de administrare
Bayer Pharma AG, Germania	S.C. BAYER S.R.L., România  Adresă: Sos. Pipera, Nr. 42, Etiile 1,16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel bătrân +40 21 523 59 09 Mobil: +40 723 505 648 E-mail: <a href="mailto:pharmaco@bayer.com">pharmaco@bayer.com</a>  Informații suplimentare: <a href="http://medicall-info-bayer.com">medicall-info-bayer.com</a>	Gadovist	Gadobutrol 604,72mg/ml (1,0 mmol/ml)	solutie injectabila	intraveasă
Bayer Pharma AG, Germania	S.C. BAYER S.R.L., România  Adresă: Sos. Pipera, Nr. 42, Etiile 1,16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel bătrân +40 21 523 59 09 Mobil: +40 723 505 648 E-mail: <a href="mailto:pharmaco@bayer.com">pharmaco@bayer.com</a>  Informații suplimentare: <a href="http://medicall-info-bayer.com">medicall-info-bayer.com</a>	Magnevist	Acid gadopentetac 469,01 mg/ml (0,5 mmol/ml)	solutie injectabila	intravenosă (restricționat la administrare intravenoasă)

Bayer Pharma AG, Germany	S.C. BAYER SRL, România Adresă: Soc. Pipera, Nr. 42, Einglele 1, 16 și 17, Sector 2, București, Cod 020112, România Tel birou: +40 21 523 59 09 Mobil: +40 723 505 648 E-mail: <a href="mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com">pharmacovigilance_romania@bayer.com</a> Informații suplimentare: <a href="http://medicinal-info.ro/bayer.com">medicinal-info.ro/bayer.com</a>	Primovist	Acid gadoteric, 0,25 mmol/ml	solutie injectabila	intravenousă
Bracco Imaging S.p.A., Italia	Europatina AG - Romania Adresă: Bd Primăverii nr.19-21, Scara B, Etaj 1, Sector 1 011972 - București, România Telefon: 021 260 13 44 Fax: 021 262 93 27 E-mail: <a href="mailto:pharmacovigilance@europatina.ro">pharmacovigilance@europatina.ro</a>	Multivance	Acid gadoteric 0,5 M	solutie injectabila	intravenousă (instructiuni la imaginistica hepatica)
Mallinckrodt Deutschland GmbH - Germania	SC Art Preserana SRL, Adresă: Str. Dorobant nr. 34, Bl. P3, Ap. 29, Cluj-Napoca Telefon / Fax: 0722404737; 0726 255 782 E-mail: <a href="mailto:aemuletiu4@gmail.com">aemuletiu4@gmail.com</a> Numele persoanei de contact: Dr. Axente Lăitia, Farm.Apostol Doina	Optimark	Gadoterendiamina 500 μmol/ml	solutie injectabila	intravenousă (suspectat)
GE Healthcare AS, Norvegia	A&D Pharma Marketing & Sales Services Str. Costanului nr. 133, Mogosoaia, Jud. Ilfov Cod postal 077135, România Tel +4021 301 74 74 Fax +4021 301 74 75	Omniscan	Gadotiamida 0,5 mmol/ml	solutie injectabila	intravenousă (suspectat)