



GE Healthcare



4.12.2017.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o najnovijim preporukama za gadolinijska kontrastna sredstva nakon ocjene nakupljanja gadolinija u mozgu i drugim tkivima**

Poštovani,

u dogovoru s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), tvrtke navedene u nastavku žele vas obavijestiti o sljedećem:

### **Sažetak**

- Pregled koji je provela Europska agencija za lijekova (EMA) potvrdio je da se nakon primjene gadolinijskih kontrastnih sredstava male količine gadolinija nakupljaju u moždanom tkivu.
- U slučaju primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava uočeno je veće nakupljanje gadolinija u mozgu nego u slučaju primjene makrocikličkih gadolinijskih kontrastnih sredstava.
- Za sada nema dokaza da je nakupljanje gadolinija u mozgu, koje potječe od bilo kojeg gadolinijskog kontrastnog sredstva, štetno za bolesnike.
- Budući da dugoročni rizici uzrokovani nakupljanjem gadolinija u moždanom tkivu nisu poznati, EMA je preporučila **obustavu izvršenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (suspenziju) za intravenska linearna gadolinijska kontrastna sredstva u EU, s iznimkom gadoksetatne i gadobenatne kiseline, koje će ostati dostupne samo za primjenu kod snimanja jetre.**
- Linearno gadolinijsko kontrastno sredstvo gadopentetatna kiselina ostat će dostupno samo za intraartikularnu primjenu u državama u kojima je odobreno za tu primjenu.
- Intravenska i intraartikularna **makrociklička gadolinijska kontrastna sredstva će također ostati odobrena.**
- Zdravstveni radnici smiju primjenjivati gadolinijska kontrastna sredstva samo ako se ključne dijagnostičke informacije ne mogu dobiti snimanjem bez kontrasta.
- Zdravstveni radnici uvijek trebaju primjenjivati najnižu dozu koja pojačava signal dostatno za postavljanje dijagnoze.
- Informacije o gadolinijskim kontrastnim sredstvima (sažetak opisa svojstva lijeka i uputa o lijeku) bit će ažurirane u najkraćem mogućem roku za lijekove čije odobrenje ostaje važeće.
- U skladu s provedbenom odlukom Europske komisije, HALMED će 4. prosinca 2017. godine obustaviti (suspendirati) izvršenja važećih odobrenja za stavljanje u promet intravenskih linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava koja sadrže gadodiamid.

- Nositelji odobrenja lijekova gadodiamid (Omniscan) i gadopentetatna kiselina (Magnevist), za koje je EK usvojila odluku o obustavi (suspenziji) izvršenja odobrenja za stavljanje u promet, će navedene lijekove povući iz prometa u najkraćem mogućem roku.

<b>Ishod arbitražnog postupka za gadolinijska kontrastna sredstva odobrena u EU</b>			
<b>Lijek</b>	<b>Vrsta (formulacija)</b>	<b>Odluka EK-a</b>	<b>Status u RH</b>
gadodiamid (Omniscan)	linearna (intravenska)	obustava izvršenja odobrenja za stavljanje u promet (suspenzija)	obustava izvršenja odobrenja za stavljanje u promet (suspenzija)
gadopentetatna kiselina (Magnevist)	linearna (intravenska)	obustava izvršenja odobrenja za stavljanje u promet (suspenzija)	odustajanje od obnove odobrenja
gadobenatna kiselina (Multihance)	linearna (intravenska)	odobrenje ostaje važeće, uz ograničenje indikacije na snimanje jetre	lijek ostaje odobren a informacije o lijeku bit će ažurirane
gadoksetatna kiselina (Primovist)	linearna (intravenska)	odobrenje ostaje važeće	lijek ostaje odobren a informacije o lijeku bit će ažurirane
gadoversetamid	linearna (intravenska)	obustava izvršenja odobrenja za stavljanje u promet (suspenzija)	u RH nema odobrenih lijekova koji sadrže gadoversetamid
gadopentetatna kiselina	linearna (intraartikularna)	odobrenje ostaje važeće	u RH nema odobrenih lijekova koji sadrže gadopentetatnu kiselinu za intraartikularnu primjenu
gadobutrol (Gadovist)	makrociklička (intravenska)	odobrenje ostaje važeće	lijek ostaje odobren a informacije o lijeku bit će ažurirane
gadoteratna kiselina (Dotarem, Dotagraf, Clariscan)	makrociklička (intravenska)	odobrenje ostaje važeće	lijek ostaje odobren a informacije o lijeku bit će ažurirane
gadoteridol	makrociklička (intravenska)	odobrenje ostaje važeće	u RH nema odobrenih lijekova koji sadrže gadoteridol
gadoteratna kiselina	makrociklička (intraartikularna)	odobrenje ostaje važeće	u RH nema odobrenih lijekova koji sadrže gadoteratnu kiselinu za intraartikularnu primjenu

### **Dodatne informacije**

Sveobuhvatnim pregledom koji je provela Europska agencija za lijekove (EMA) pronađeni su uvjerljivi dokazi o nakupljanju gadolinija u mozgu nakon primjene intravenskih gadolinijskih kontrastnih sredstava za snimanje magnetnom rezonancijom (MR-om). Nakupljanje je potvrđeno ispitivanjima mjerenja koncentracija gadolinija masenom spektrometrijom te pojačanjima intenziteta signala u moždanom tkivu vidljivom na snimkama MR-a.

U slučaju primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava uočeno je veće nakupljanje gadolinija u mozgu nego u slučaju primjene makrocikličkih gadolinijskih kontrastnih sredstava.

Nisu uočeni dokazi o štetnosti za pacijente niti neželjeni neurološki učinci poput kognitivnih poremećaja ili poremećaja u kretanju, koji bi se mogli pripisati primjeni bilo kojeg gadolinijskog kontrastnog sredstva. Međutim, dugoročni rizici koji potječu od gadolinija nakupljenog u mozgu nisu poznati te su podaci o dugoročnoj sigurnosti ograničeni.

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, uključujući podatke o nakupljanju gadolinija u drugim tkivima te stajališta stručnih skupina, EMA je izdala preporuke za sprečavanje rizika koji bi potencijalno mogli biti povezani s nakupljanjem gadolinija u mozgu.

Zbog toga se u Europskoj uniji obustavljaju izvršenja odobrenja za stavljanje u promet intravenskih linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, gadodiamida i gadoversetamida te intravenske formulacije gadopentetatne kiseline.

EMA smatra da je omjer koristi i rizika dvaju intravenskih linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, gadoksetatne i gadobenatne kiseline pogodan samo za primjenu kod snimanja jetre. Jetra apsorbira oba navedena gadolinijska kontrastna sredstva koja se mogu koristiti za snimanje slabo vaskulariziranih lezija u jetri, pogotovo u odgođenoj fazi snimanja za koju makrociklička gadolinijska kontrastna sredstva nisu prikladna. Zadržava se odobrenje za stavljanje u promet gadoksetatne kiseline za primjenu kod snimanja jetre, dok se odobrenje za stavljanje u promet gadobenatne kiseline ograničava samo na primjenu kod snimanja jetre.

Zadržava se intraartikularna formulacija gadopentetatne kiseline jer je doza gadolinija koja se primjenjuje za zglobove niska i nije vjerojatno da će bolesnici trebati ponovljene injekcije.

Sva makrociklička gadolinijska kontrastna sredstva – gadobutrol, gadoteratna kiselina i gadoteridol ostat će odobrena za sve trenutne indikacije.

Budući da sva gadolinijska kontrastna sredstva mogu uzrokovati nakupljanje gadolinija, zdravstvenim radnicima se savjetuje primjena gadolinijskih kontrastnih sredstava samo onda kad se snimanjem bez kontrasta ne mogu prikupiti ključne dijagnostičke informacije te ih trebaju primjenjivati u najnižoj dozi koja pojačava signal dostatno za postavljanje dijagnoze.

## **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line obrasca za prijavu nuspojava dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ovog obrasca, iako je on primarno namijenjen za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ovog obrasca potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.
- obrasca dostupnog na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektroničkom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr).

Popis nositelja odobrenja koji su potpisnici ovog pisma prema abecednom redu:

1. Bayer d.o.o.

Radnička cesta 80, Zagreb

Lokalna odgovorna osoba: Ana-Marija Lukenda

E mail: [pv.croatia@bayer.com](mailto:pv.croatia@bayer.com)

(Magnevist 0,5 mmol/ml otopina za injekciju; Primovist 0,25 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki; Gadovist 1,0 mmol/ml otopina za injekciju;

Gadovist 1,0 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki/ulošku;

Dotagraf 0,5 mmol/ml otopina za injekciju; Dotagraf LV 0,5 mmol/ml otopina za injekciju)



BAYER d.o.o.  
ZAGREB  
Radnička cesta 80

2. Bracco Imaging S.p.A.  
Via Egidio Folli 50  
20134 Milano, Italija  
Lokalna odgovorna osoba: Dr. Marinko Bilušić  
E mail: [nuspojave@bonifarm.hr](mailto:nuspojave@bonifarm.hr)  
(MultiHance 0,5 mmol/ml otopina za injekciju)



3. GE Healthcare d.o.o.  
Avenija Dubrovnik 16/VI, Zagreb  
Lokalna odgovorna osoba: Sandra Senečić  
E mail: [sandra.senecic@ge.com](mailto:sandra.senecic@ge.com)  
(Omniscan 287 mg/ml otopina za injekciju; Omniscan 287 mg/ml otopina za injekciju (napunjene štrcaljke); Clariscan 0,5 mmol/ml otopina za injekciju; Clariscan 0,5 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki)



4. Pharmacol d.o.o.  
Šestinski dol 62, Zagreb  
Lokalna odgovorna osoba: Milena Habuš  
E mail: [regulatory@pharmacol.hr](mailto:regulatory@pharmacol.hr)  
(Dotarem 0,5 mmol/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki; Dotarem 0,5 mmol/ml, otopina za injekciju u staklenoj bočici)

