

13.december 2017

## Gadolinium-kontrastmidler: Opdaterede anbefalinger efter undersøgelse af gadolinium-tilbageholdelse i hjerne- og andet væv

Kære læge og sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen ønsker nedenstående virksomheder at informere Dem om følgende:

### Sammendrag

- En undersøgelse foretaget af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har bekræftet, at små mængder gadolinium tilbageholdes i hjernevæv efter anvendelse af gadolinium-kontrastmidler.
- Der er observeret større gadolinium-tilbageholdelse i hjernen med lineære gadoliniumholdige kontrastmidler end med makrocykliske midler.
- På nuværende tidspunkt er der ingen evidens for, at gadolinium-tilbageholdelse i hjernen fra noget kontrastmiddel har medført skade hos patienter.
- Da de langsigtede risici ved gadolinium-tilbageholdelse i hjernevæv er ukendte, har EMA anbefalet, at **intravenøse, lineære kontrastmidler suspenderes i EU, med undtagelse af gadoxetsyre og gadobensyre**, der alene vil forblive tilgængelige til **leverscanninger**.
- Det lineære kontrastmiddel gadopentetinsyre vil fortsat kun være tilgængeligt til intraartikulær anvendelse.
- Intravenøse og intraartikulære **makrocykliske kontrastmidler vil ligeledes forblive tilgængelige**.
- Læger og sundhedspersonale bør kun anvende gadolinium-kontrastmidler, når væsentlige diagnostiske informationer ikke kan opnås med scanninger uden kontrastforstærkning.
- Læger og sundhedspersonale bør altid anvende den laveste dosis, der giver tilstrækkelig forstærkning til diagnosticering.

### Oversigt over EU's anbefalinger om gadoliniumholdige kontrastmidler godkendt i EU og i DK

| Produkt                                                 | Type (formulering)            | Godkendelsesstatus EU* | Godkendelsesstatus DK            |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Artirem/Dotarem/Dotarem Arthro ( <i>gadoterinsyre</i> ) | Makrocyklisk (intraartikulær) | Opretholdt             | Opretholdt                       |
| Dotarem ( <i>gadoterinsyre</i> )                        | Makrocyklisk (i.v.)           | Opretholdt †           | Opretholdt (Dotarem og Dotagraf) |
| Gadovist ( <i>gadobutrol</i> )                          | Makrocyklisk (i.v.)           | Opretholdt             | Opretholdt                       |
| Magnevist ( <i>gadopentetinsyre</i> )                   | Lineær (intraartikulær)       | Opretholdt             | Opretholdt                       |
| Magnevist ( <i>gadopentetinsyre</i> )                   | Lineær (i.v.)                 | Suspenderet ‡          | Afregistreret 2016               |
| Multihance ( <i>gadobensyre</i> )                       | Lineær (i.v.)                 | Begrænset til          | Begrænset til                    |

|                                    |                     | leverscanninger                                           | leverscanninger         |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Omniscan ( <i>gadodiamid</i> )     | Lineær (i.v.)       | Suspenderet                                               | Afregistreret i 2015    |
| Optimark ( <i>gadoversetamid</i> ) | Lineær (i.v.)       | Suspenderet                                               | Afregistreret juli 2017 |
| Primovist ( <i>gadoxetsyre</i> )   | Lineær (i.v.)       | Opretholdt (kun registreret til brug ved leverscanninger) | Ikke godkendt           |
| Prohance ( <i>gadoteridol</i> )    | Makrocyclisk (i.v.) | Opretholdt                                                | Opretholdt              |

\* Ordineringsoplysninger er opdateret for produkter med opretholdte markedsføringstilladelser.

† Plus de generiske produkter: Cyclolux, Dotagita, Dotagraf, Dotamulti, Dotaspin, DotaVision, Gadoteerzuur Guerbet Gadotersäure Sanochemia.

‡ Plus de generiske produkter: Gadocon, Gadolan, Gadopent, Gadopentat, Gadopur, Gadothék, Magnegita, Magnetolux, Magnevision, Magnograf, MR-Lux.

### **Baggrund for sikkerhedsproblemstillingen**

En omfattende undersøgelse, der er foretaget af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), fandt overbevisende evidens for at gadolinium tilbageholdes i hjernen efter anvendelse af intravenøse gadoliniumholdige kontrastmidler til magnetisk resonans (MR)-scanninger. Tilbageholdelsen er bekræftet i studier hvor gadolinium-koncentrationer er blevet målt med massespektrometri og ved MR-scanninger hvor der er observeret øget signalstyrke i hjernevæv.

Der er observeret større gadolinium tilbageholdelse i hjernen med lineære gadoliniumholdige kontrastmidler end med makrocycliske kontrastmidler.

På nuværende tidspunkt er der ikke fundet tegn på kliniske symptomer hos patienterne, og ingen uønskede neurologiske bivirkninger, såsom kognitive eller bevægelsesforstyrrelser, er tilskrevet noget gadoliniumholdigt kontrastmiddel. De langsigtede risici af gadolinium-tilbageholdelsen i hjernen er dog ukendte og sikkerhedsdata, der belyser langsigtede bivirkninger er begrænsede.

EMA kommer med anbefalinger for at forebygge enhver potentiel risiko forbundet med gadolinium tilbageholdelse i hjernen efter at have taget højde for samtlige tilgængelige data, herunder data fra gadolinium-tilbageholdelse i andre væv, og synspunkter fra ekspertgrupper.

Markedsføringstilladelserne til de intravenøse lineære kontrastmidler gadodiamid og gadoversetamid samt den intravenøse formulering af gadopentetinsyre suspenderes derfor.

EMA har vurderet, at benefit/risk-forholdet for de to intravenøse lineære kontraststoffer, gadoxetsyre og gadobensyre, kun er positiv for anvendelse ved leverscanninger. Begge kontrastmidler optages af leveren og kan anvendes til billeddannelse af leverlæsioner med dårlig vaskularisering, navnlig ved forsinket billeddannelse, hvor makrocycliske midler ikke er egnede. Markedsføringstilladelsen for gadoxetsyre til leverscanninger opretholdes derfor, mens tilladelsen til gadobensyre begrænses til leverscanninger.

Markedsføringstilladelsen til den intraartikulære formulering af gadopentetinsyre opretholdes, da den dosis gadolinium, der anvendes til ledinjektioner er lav, og patienterne sandsynligvis ikke har behov for gentagne injektioner.

Samtlige undersøgte makrocycliske kontraststoffer – gadobutrol, gadoterinsyre og gadoteridol – vil fortsat være godkendt til deres aktuelle indikationer.

Da brugen af samtlige gadoliniumholdige kontrastmidler kan medføre gadolinium-tilbageholdelse, anbefales det, at læger og sundhedspersonale kun anvender gadoliniumholdige kontrastmidler, når væsentlige diagnostiske informationer ikke kan opnås med scanninger uden brug af kontrastforstærkning. Den laveste dosis, der giver tilstrækkelig forstærkning til diagnosticering bør anvendes. Produktinformationen for gadoliniumholdige kontraststoffer er opdateret i overensstemmelse hermed.

**Bayer A/S**, Arne Jacobsens Allé 13, DK- 2300 København S

E-mail: [medinfo.scand@bayer.com](mailto:medinfo.scand@bayer.com)

Tlf.: +45 45 23 50 00

[www.bayer.dk](http://www.bayer.dk)

**Bracco Imaging S.p.A.**, Via Egidio Folli 50, 20134 Milano (Italien)

E-mail: [Services.ProfessionalEurope@bracco.com](mailto:Services.ProfessionalEurope@bracco.com)

Tlf.: 00 800 467 433 77

[www.braccoimaging.com](http://www.braccoimaging.com)

**Vicare Medical A/S (Guerbet repræsentant)**, Birkerød Kongevej 150B,

DK – 3460 Birkerød

E-mail: [indberetning@vicare.dk](mailto:indberetning@vicare.dk)

Tlf.: +45 45 82 33 66

[www.vicare-medical.dk](http://www.vicare-medical.dk)

### ***Indberetning af formodede bivirkninger***

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Hjemmeside: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

dkma@dkma.dk

