



08. Januar 2018

## **Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben**

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten Sie die unten aufgeführten Firmen über Folgendes informieren:

### **Zusammenfassung**

- Eine Bewertung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bestätigt, dass sich nach Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln geringe Mengen Gadolinium im Gehirn ablagern.
- Mit linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln wurden mehr Ablagerungen im Gehirn beobachtet als mit makrozyklischen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln.
- Bisher gibt es keine Hinweise für eine Schädigung der Patienten durch die Gadoliniumablagerung im Gehirn.
- Da die langfristigen Risiken einer Gadoliniumablagerung im Gehirn unbekannt sind, empfahl die EMA **das Ruhen der Zulassungen für intravenöse lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel in der EU mit Ausnahme der Wirkstoffe Gadoxetsäure und Gadobensäure**, die weiterhin verfügbar bleiben, jedoch **nur zur MRT-Bildgebung der Leber**. Für die Bundesrepublik Deutschland hat das BfArM angeordnet, dass das Ruhen der Zulassungen bis zum 28.02.2018 umzusetzen ist.
- Das lineare Kontrastmittel mit dem Wirkstoff Gadopentetsäure wird weiterhin verfügbar bleiben, aber ausschließlich zur intra-artikulären Anwendung.
- Intravenöse und intra-artikuläre **makrozyklische Kontrastmittel bleiben ebenfalls weiterhin verfügbar**.
- Ärzte sollten Gadolinium-haltige Kontrastmittel nur dann anwenden, wenn essentielle diagnostische Informationen mit einer Magnetresonanztomographie ohne Kontrastverstärkung nicht gewonnen werden können.
- Ärzte sollten immer die niedrigste Dosis gemäß Fachinformation verwenden, die eine ausreichende Kontrastverstärkung für die Diagnose liefert.

<b>Übersicht der Empfehlungen für die in der EU zugelassenen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel</b>		
<b>Produkt</b>	<b>Struktur (Applikationsart)</b>	<b>Zulassungsstatus*</b>
Artirem/Dotarem/Dotarem Arthro (Gadotersäure)	makrozyklisch (intra-artikulär)	aufrechterhalten
Dotarem (Gadotersäure) <sup>°</sup>	makrozyklisch (i.v.)	aufrechterhalten
Gadovist (Gadobutrol)	makrozyklisch (i.v.)	aufrechterhalten
Magnevist (Gadopentetsäure)	linear (intra-artikulär)	aufrechterhalten
Magnevist (Gadopentetsäure)‡	linear (i.v.)	ruhend
Multihance (Gadobensäure)	linear (i.v.)	Indikation eingeschränkt auf MRT-Bildgebung der Leber
Omniscan (Gadodiamid)	linear (i.v.)	ruhend
Optimark (Gadoversetamid)	linear (i.v.)	ruhend
Primovist (Gadoxetsäure)	linear (i.v.)	aufrechterhalten §
Prohance (Gadoteridol)	makrozyklisch (i.v.)	aufrechterhalten

\* Die Produktinformationen der Produkte, deren Zulassungen aufrechterhalten bleiben, werden aktualisiert.

<sup>°</sup> und entsprechende generische Produkte (Clariscan, Cyclolux, Dotagita, Dotagraf, Dota-MR, DotaSpin, DotaVision, Gadotersäure Agfa, Gadotersäure Sanochemia).

‡ und entsprechende generische Produkte (Gadocon, Gadolan, Gadopent, Gadopentat, Gadopur, Gadothek, Magneqita, Magnetolux, Magnevision, Magnograf, MR-Lux).

§ Gadoxetsäure ist nur zur MRT-Bildgebung der Leber zugelassen.

## **Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken**

Eine umfassende Bewertung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ergab, dass überzeugende Hinweise für eine Gadoliniumablagerung im Gehirn nach intravenöser Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel zur Magnetresonanztomographie (MRT) vorliegen. Die Ablagerungen wurden durch Studien bestätigt, in denen die Konzentrationen des Gadoliniums mittels Massenspektrometrie bestimmt wurden, und durch Erhöhungen der Signalintensität im Hirngewebe auf MRT-Aufnahmen.

Mit linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln wurden mehr Ablagerungen im Gehirn beobachtet als mit makrozyklischen Kontrastmitteln.

Es gibt keine Hinweise für eine Schädigung der Patienten und nachteilige neurologische Auswirkungen, wie kognitive Störungen oder Bewegungsstörungen, wurden keinem Gadolinium-haltigen Kontrastmittel zugeordnet. Jedoch sind langfristige Risiken einer Gadoliniumablagerung im Gehirn unbekannt und langfristige Sicherheitsdaten nur begrenzt verfügbar.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, inklusive Daten zur Gadoliniumablagerung in anderen Geweben und Einschätzungen von Expertengruppen, empfahl die EMA Maßnahmen, um jegliche Risiken auszuschließen, die möglicherweise mit Gadolinium im Gehirn in Verbindung gebracht werden könnten.

Daher wird für die intravenösen, linearen Wirkstoffe Gadodiamid und Gadoversetamid sowie für die intravenöse Formulierung der Gadopentetsäure das Ruhen der Zulassung angeordnet.

Die EMA betrachtet das Nutzen-Risiko-Verhältnis der beiden intravenösen, linearen Wirkstoffe Gadoxetsäure und Gadobensäure ausschließlich für die MRT-Bildgebung der Leber als positiv. Beide Wirkstoffe werden von der Leber aufgenommen und können für die Bildgebung schwach vaskularisierter Leberläsionen verwendet werden, insbesondere in der Spätphase der Bildgebung, wofür makrozyklische Wirkstoffe nicht geeignet sind. Die bestehende Zulassung von Gadoxetsäure zur MRT-Bildgebung der Leber wird daher aufrechterhalten, während die Zulassung für Gadobensäure auf die MRT-Bildgebung der Leber eingeschränkt wird.

Die intra-artikuläre Formulierung der Gadopentetsäure bleibt aufrechterhalten, da die Gadoliniumdosis, die zur Injektion in Gelenke verwendet wird, gering ist und die Patienten voraussichtlich keine wiederholten Injektionen benötigen.

Alle überprüften makrozyklischen Wirkstoffe – Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoteridol – bleiben in ihren aktuellen Indikationen zugelassen.

Da alle Gadolinium-haltigen Kontrastmittel Gadoliniumablagerungen verursachen können, wird Ärzten empfohlen, Gadolinium-haltige Kontrastmittel nur dann anzuwenden, wenn essentielle diagnostische Informationen mit einer Magnetresonanztomographie ohne Kontrastverstärkung nicht gewonnen werden können. Ärzte sollten die niedrigste Dosis gemäß Fachinformation verwenden, die eine ausreichende Kontrastverstärkung für die Diagnose liefert.

Die Produktinformationen der Gadolinium-haltigen Kontrastmittel werden entsprechend aktualisiert.

Das Ruhen der Zulassung für die intravenös anzuwendenden, linearen Kontrastmittel Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid und die Einschränkung des Anwendungsgebietes des linearen Kontrastmittels Gadobensäure auf die Leberdarstellung ist in allen EU-Mitgliedstaaten zu realisieren. Sollten bestimmte Kontrastmittel von einzelnen Mitgliedstaaten als kritisch für die Patientenversorgung eingeschätzt werden, kann in diesen Mitgliedstaaten das Ruhen der Zulassung bis zu 12 Monate verzögert werden. Für die Bundesrepublik Deutschland hat das BfArM angeordnet, dass das Ruhen der Zulassung bis zum **28.02.2018** umzusetzen ist.

## **Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem entsprechenden Zulassungsinhaber anzuzeigen:

### **Magnegita**

Agfa HealthCare Imaging Agents GmbH, Am Coloneum 4, 50829 Köln, Tel.: 0221-5717-660, E-Mail: [imagingagents@agfa.com](mailto:imagingagents@agfa.com)

### **Gadovist, Primovist, Magnevist**

Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, Telefon: 0214 / 30 5 13 48, [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de)

### **DotaVision, Magnevision, Magnevision b-e**

b.e.imaging GmbH, Dr.-Rudolf-Eberle-Straße 8-10, 76534 Baden-Baden, Telefon: 07223 / 9669-70, [www.bendergruppe.com](http://www.bendergruppe.com)

### **MultiHance, ProHance**

Bracco Imaging Deutschland GmbH, Max-Stromeyer-Str. 116, 78467 Konstanz, Telefon: 0800 / 218 9562, [www.braccoimaging.de](http://www.braccoimaging.de)

### **Dota-MR**

Consentis Diagnostics GmbH, Berliner Ring 89, 64625 Bensheim, Tel.: 0800-66468-92

### **Omniscan, Clariscan**

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG (Abteilung Medical Affairs Deutschland), Oskar-Schlemmer-Str. 11, 80807 München, Telefon: 089 / 96281 302, <http://www3.gehealthcare.de/>

### **Dotarem, Artirem, DotaSpin, Optimark**

Guerbet, BP 57400, 95943 Roissy CdG Cedex, Frankreich, [www.guerbet.com](http://www.guerbet.com)  
Örtlicher Vertreter: Guerbet GmbH, Otto-Volger-Straße 11, 65843 Sulzbach/ Taunus, Telefon: 06196 / 762 0, [www.guerbet.de](http://www.guerbet.de)

### **Dotagraf, Magnograf**

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena, Telefon: 03641 / 648888, [www.jenapharm.de](http://www.jenapharm.de)

**MR-Lux**

Sanochemia Diagnostics Deutschland GmbH, Stresemannallee 4c, 41460 Neuss,  
Telefon: +43-1-3191456-0, [www.sanochemia.de](http://www.sanochemia.de)

**Cyclolux, Magnetolux, Gadotersäure Sanochemia**

Sanochemia Pharmazeutika AG, Boltzmanngasse 11, 1090 Wien, Österreich,  
Telefon: +43-1-3191456-0, [www.sanochemia.at](http://www.sanochemia.at)

**Dotagita**

T2Pharma GmbH, Zum Hospitalgraben 8, 99425 Weimar, Tel.: 03643 / 4788588, E-Mail:  
info@t2pharma.com

Alternativ können Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Mit freundlichen Grüßen

Die Hersteller und Vertreiber Gadolinium-haltiger Kontrastmittel