

8 januari 2018

Belangrijke risico-informatie: gadoliniumhoudende contrastmiddelen: bijgewerkte aanbevelingen na evaluatie van gadoliniumretentie in hersen- en andere weefsels

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen Bayer B.V., Bracco Imaging Deutschland GmbH, GE Healthcare en Guerbet u informeren over:

Samenvatting

- Een evaluatie door het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft bevestigd dat kleine hoeveelheden gadolinium in hersenweefsel achterblijven na het gebruik van gadoliniumhoudende contrastmiddelen.
- Bij lineaire gadoliniumhoudende middelen is een grotere gadoliniumretentie in de hersenen waargenomen dan bij macrocyclische middelen.
- Tot op heden is er geen bewijs dat gadoliniumretentie in de hersenen van een van de middelen schade heeft veroorzaakt bij patiënten.
- Aangezien de risico's op lange termijn van gadoliniumretentie in hersenweefsel onbekend zijn, heeft EMA geadviseerd dat **intraveneuze lineaire middelen in de EU worden geschorst, uitsluitend voor leverscans blijven gadoxetaat dinatrium en gadobeenzuur**, wel geregistreerd.
- Het lineaire middel gadopentetinezuur blijft uitsluitend voor intra-articulair gebruik beschikbaar.
- Intraveneuze en intra-articulaire **macrocyclische middelen blijven eveneens beschikbaar**.
- Gebruik gadoliniumhoudende contrastmiddelen alleen indien diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen via scans zonder verhoging van het contrast.
- Gebruik steeds de laagste dosis die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnose.



Overzicht van aanbevelingen voor in Nederland goedgekeurde gadoliniumhoudende contrastmiddelen		
Product	Type (samenstelling)	Registratiestatus*
Artirem/Dotarem/ (<i>gadoteerzuur</i>)	macrocyclisch (intra-articulair)	gehandhaafd
Dotarem (<i>gadoteerzuur</i>) [†]	macrocyclisch (intraveneus)	gehandhaafd
Gadovist (<i>gadobutrol</i>)	macrocyclisch (intraveneus)	gehandhaafd
Multihance (<i>gadobeenzuur</i>)	lineair (intraveneus)	beperkt tot leverscans
Omniscan (<i>gadodiamide</i>)	lineair (intraveneus)	geschorst
Optimark (<i>gadoversetamide</i>)	lineair (intraveneus)	geschorst
Primovist (<i>gadoxetaat dinatrium</i>)	lineair (intraveneus)	gehandhaafd [§]
Prohance (<i>gadoteridol</i>)	macrocyclisch (intraveneus)	gehandhaafd

* Voorschrijfinformatie is bijgewerkt voor producten waarvan de goedkeuring gehandhaafd blijft.

† Plus respectieve generieke producten (Dotagraf, Gadoteerzuur Guerbet).

§ Gadoxetaat dinatrium is alleen goedgekeurd voor leverscans.

Aanvullende informatie

Een uitgebreide evaluatie door het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) vond overtuigend bewijs voor gadoliniumretentie in de hersenen na gebruik van intraveneuze gadoliniumhoudende contrastmiddelen voor magnetische-resonantiescans (MR-scans). De retentie is bevestigd door onderzoeken die gadoliniumconcentraties met behulp van massaspectrometrie meten en door toename in de signaalintensiteit in hersenweefsel, gemeten in MR-scans.

Bij lineaire gadoliniumhoudende middelen is een grotere gadoliniumretentie in de hersenen waargenomen dan bij macrocyclische middelen.

Er is geen bewijs voor schade bij patiënten waargenomen en er zijn geen nadelige neurologische effecten, zoals cognitieve of bewegingsstoornissen, toegeschreven aan een gadoliniumhoudend middel. De risico's op lange termijn van achtergebleven gadolinium in de hersenen zijn echter onbekend en de gegevens over veiligheid op lange termijn zijn beperkt.

Rekening houdend met alle beschikbare gegevens, waaronder gegevens omtrent gadoliniumretentie in andere weefsels, als ook met de opinies van expertgroepen, heeft EMA aanbevelingen gedaan ter voorkoming van risico's die mogelijk anderszins gepaard gaan met gadolinium in de hersenen.

De handelsvergunningen van de intraveneuze lineaire middelen gadodiamide en gadoversetamide, alsmede de intraveneuze vorm van gadopentetinezuur, worden daarom geschorst.

EMA besloot dat de baten-risicobalans van de twee andere intraveneuze lineaire middelen, gadoxetaat dinatrium en gadobeenzuur, alleen bij gebruik in leverscans nog positief is. Beide middelen worden door de lever opgenomen en kunnen worden gebruikt voor het visualiseren van leverlaesies met slechte

vascularisatie, in het bijzonder bij vertraagde fase beeldvorming wanneer macrocyclische middelen niet volstaan. De handelsvergunning van gadoxetaat dinatrium voor leverscans wordt daarom gehandhaafd, terwijl de vergunning voor gadobeenzuur wordt beperkt tot leverscans.

De intra-articulaire vorm van gadopentetinezuur blijft gehandhaafd, omdat de voor gewrichtsinjecties gebruikte dosis gadolinium laag is en het niet waarschijnlijk is dat patiënten meerdere injecties nodig hebben.

Alle geëvalueerde macrocyclische middelen – gadobutrol, gadoteerzuur en gadoteridol – zullen voor hun huidige indicaties goedgekeurd blijven.

Aangezien alle gadoliniumhoudende contrastmiddelen gadoliniumretentie kunnen veroorzaken, wordt aangeraden deze middelen alleen te gebruiken wanneer diagnostische informatie niet kan worden verkregen via scans zonder verhoging van het contrast. Bij gebruik van gadoliniumhoudende contrastmiddelen moet de laagste dosis die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnose worden gebruikt. De productinformatie voor gadoliniumhoudende contrastmiddelen is met deze informatie aangepast.

Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij nationaal Bijwerkingencentrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl) en via het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product, zie bijlage 1 voor de contactgegevens.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot gadoliniumhoudende contrastmiddelen, kunt u contact opnemen met (de medische afdeling van) de desbetreffende lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, zie bijlage 1 voor de contactgegevens.



Met vriendelijke groet,

De lokale vertegenwoordigers

 <p>Mw. R.L. Coetzee, MD, MBA Medisch Directeur Bayer B.V.</p>	 <p>Kristina De Turck Verantwoordelijk apotheker Bracco Imaging Europe B.V.</p>
 <p>Claudia Pizarro Barahona Pharmacovigilance/Regulatory Affairs GE Healthcare B.V.</p>	 <p>Dr. Tinne Glassée Medical Affairs Manager BeNeLux Guerbet Nederland B.V.</p>

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:
ziekenhuisapothekers (in opleiding), radiologen (in opleiding) en inkopers van
radiologische centra.

Bijlage 1: Contactgegevens van de lokale vertegenwoordigers van de registratiehouder.

Registratiehouder	Product	Contactgegevens lokale vertegenwoordiger
Bayer B.V.	Dotagraf® Gadovist® Primovist®	Bayer B.V. Medische Afdeling Frederic Bemelmans E-mail: nl.medicalinfo@bayer.com Tel: +31 (0)297 280311
Bracco Imaging Deutschland GmbH	Multihance® Prohance®	Bracco Imaging S.p.A. Via Egidio Folli 50 20134 Milano Services.ProfessionalEurope@bracco.com Tel. 00 800 467 433 77 www.braccoimaging.com
GE Healthcare	Omniscan®	GE Healthcare B.V. Afdeling Farmacovigilantie De Rondon 8, 5612AP Eindhoven E: EindhovenRA@ge.com T: +31402991223 T: +31402991224
Guerbet	Artirem® Dotarem®	Guerbet Nederland B.V. Afdeling farmacovigilantie, Avelingen- West 3A 4202 MS Gorinchem E-mail: medical.be@guerbet-group.com Tel : +32 2 726 21 10 Fax: +32 2 726 24 01

