



Aktuelles von der Aufsichtsbehörde zum Vorliegen von Gadolinium im Gehirn

- PRAC empfiehlt das Ruhen der Zulassung für das lineare nicht-organspezifische Magnevist® 0,5 mmol/ml i.v. und andere lineare unspezifische GBCA¹
- PRAC empfiehlt die Aufrechterhaltung der Zulassung für makrozyklisches Gadovist® 1,0 mmol/ml ebenso wie für die spezifischen GBCA Magnevist® 2 mmol/l intraartikulär und das leberspezifische Primovist® 0,25 mmol/ml¹

Sehr geehrte Radiologinnen und Radiologen,

mit dieser Broschüre möchten wir Sie über die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (gadolinium based contrast agent - GBCA) informieren. Diese Empfehlungen stellen den ersten Schritt im europäischen Prüfprozess gadoliniumhaltiger Kontrastmittel dar.

Eine abschließende Entscheidung steht noch aus und wird im Juni 2017 erwartet.

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Beobachtung einer erhöhten Signalintensität (SI) in den Hirnregionen des Nucleus dentatus (ND) und Globus pallidus (GP) nach wiederholter intravenöser Anwendung von GBCA. Die erste Publikation hierzu stammt von Kanda et al.¹⁰

Laut PRAC liegen keine Berichte über Symptome oder Erkrankungen vor, die mit Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn im Zusammenhang stehen.

Wie ist das Bewertungsverfahren des Ausschusses für Pharmakovigilanz-Risikobewertung (PRAC) ausgegangen?¹

Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) empfahl am 10. März 2017 unter anderem, makrozyklische gadoliniumhaltige Kontrastmittel (GBCA) wie Gadovist® 1,0 mmol/ml (Gadobutrol) sowie lineare spezifische GBCA, darunter Magnevist® 2 mmol/l (Gadopentetat-Dimeglumin), zugelassen zur intraartikulären Anwendung in der direkten Arthrographie, und Primovist® 0,25 mmol/ml (Dinatriumgadoxetat), ein leberspezifisches GBCA. Das PRAC sprach folgende Empfehlungen aus:
 - „**Makrozyklische GBCA** sollen in der niedrigsten Dosis verwendet werden, bei der die Bildgebung ausreichend kontrastverstärkt wird, um eine Diagnose stellen zu können, wenn eine native Bildgebung nicht geeignet ist.“
 - „**Lineare spezifische GBCA** sollen in der niedrigsten Dosis verwendet werden, bei der die Bildgebung ausreichend kontrastverstärkt wird, um eine Diagnose stellen zu können, wenn eine native Bildgebung nicht geeignet ist.“

- Das PRAC hat außerdem empfohlen, „die Marktzulassungen für vier intravenöse **lineare nicht-organspezifische GBCA** (Gadobenat-Dimeglumin, Gadodiamid, Gadopentetat-Dimeglumin, Gadoversetamid), darunter Magnevist® 0,5 mmol/ml (Gadopentetat-Dimeglumin) und Generika, auszusetzen, da lineare Kontrastmittel aufgrund ihrer Struktur stärker dazu neigen Gadolinium freizusetzen, das sich dann in Körpergeweben ablagern kann.“ Das PRAC fand bei seiner Prüfung der GBCA überzeugende Beweise für die Akkumulation von Gadolinium im Gehirn in Studien, in denen „unmittelbar das Gadolinium im Hirngewebe gemessen wurde sowie Areale erhöhter Signalintensität in der MRT-Bildgebung viele Monate nach der letzten Injektion eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels.“
- Im Hinblick auf **makrozyklische GBCA und lineare spezifische GBCA** schreibt das PRAC, dass „makrozyklische Wirkstoffe stabiler sind und erheblich weniger dazu neigen, das Gadolinium freizusetzen.“ Das PRAC schreibt weiterhin, dass Primovist® 0,25 mmol/ml, „ein lineares Kontrastmittel, das in niedrigen Dosen zur Bildgebung der Leber verwendet wird, auf dem Markt bleiben kann, weil es einen wichtigen diagnostischen Bedarf bei Patienten mit wenigen Alternativen abdeckt.“ Ebenso solle das intraartikuläre Magnevist® 2 mmol/l „zur direkten Injektion in Gelenke weiterhin verfügbar bleiben, da seine Gadoliniumkonzentration sehr niedrig ist – etwa 200-mal niedriger als die der intravenösen Präparate.“
- Bayer wird die abschließende Entscheidung der Europäischen Kommission akzeptieren.

Wo und wie erhalte ich weitere Informationen?

Bayer bietet verschiedene wissenschaftliche Materialien und Quellen für weiterführende Informationen an:

- Gern überreichen wir Ihnen auf Wunsch unsere wissenschaftliche Broschüre „**Vorliegen von Gadolinium im Gehirn**“ mit Ergebnissen aus unserer präklinischen Forschung und ein Update zu bisher veröffentlichten Studien (auch als Download verfügbar – www.radiologie.bayer.de)
- Aktuelle Informationen und einen wissenschaftlichen Webcast finden Sie auf unserer lokalen Webseite für Deutschland www.radiologie.bayer.de und global auf www.radiology.bayer.com
- Bei medizinisch-wissenschaftlichen Fragen steht Ihnen unser Team aus der Medizin bei Bayer zur Verfügung:
 - Telefon: 0800 6422937 (gebührenfrei)
 - Fax: 0214 30 51603
 - E-Mail: medical-information@bayer.com

Keine erhöhte T1w-Signalintensität nach mehrfacher intravenöser Anwendung des makrozyklischen Gadovist® 1,0 mmol/ml sichtbar

Gadovist® 1,0 mmol/ml hat ein gutes Sicherheitsprofil

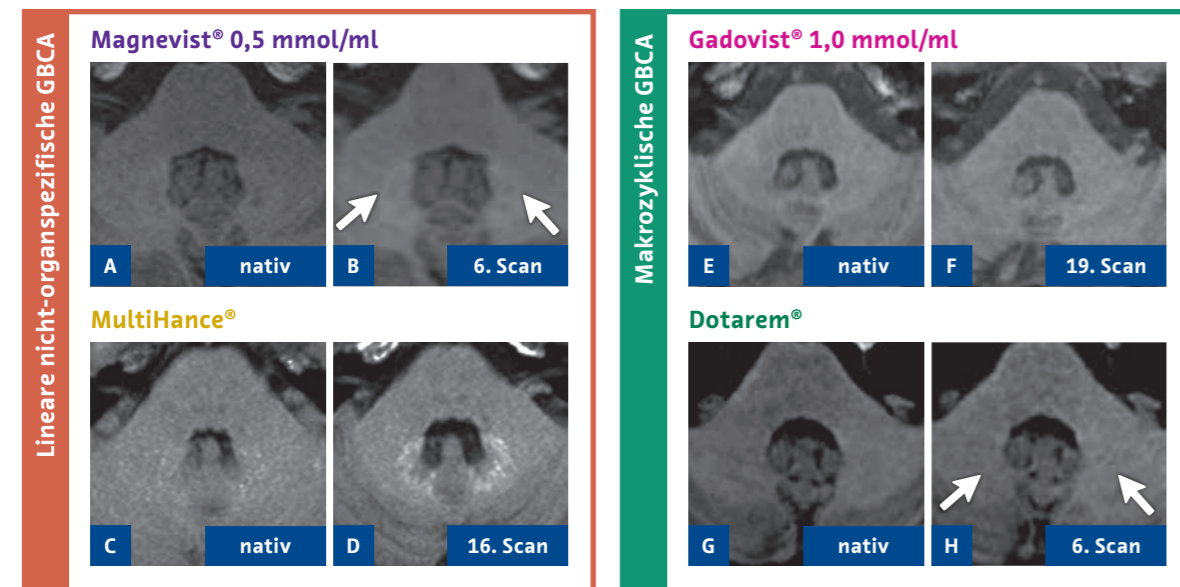


Abbildung 1 Gesteigerte Signalintensität in nativen T1w-Aufnahmen im ND nach intravenöser Anwendung linearer nicht-organspezifischer GBCA (A–D), nicht jedoch nach intravenöser Anwendung makrozyklischer GBCA (E–H).^{2–4}

- A–B Native T1w-Aufnahmen vor (A) und nach dem 6. (B) Scan mit Magnevist®.³
- C–D Native T1w-Aufnahmen vor (C) und nach dem 16. (D) Scan mit MultiHance®.²
- E–F Native T1w-Aufnahmen vor (E) und nach dem 19. (F) Scan mit Gadovist®.⁴
- G–H Native T1w-Aufnahmen vor (G) und nach dem 6. (H) Scan mit Dotarem®.³

- > Die erhöhte T1w-SI ist primär mit der Anwendung linearer nicht-organspezifischer GBCA assoziiert
- > Es liegen keine Belege einer sichtbaren SI-Steigerung nach mehreren Injektionen makrozyklischer GBCA vor

Gadovist® 1,0 mmol/ml - höchste Relaxivität und stärkste T1-Verkürzung aller makrozyklischen GBCA

Gadovist® 1,0 mmol/ml hat ein überzeugendes Wirksamkeitsprofil

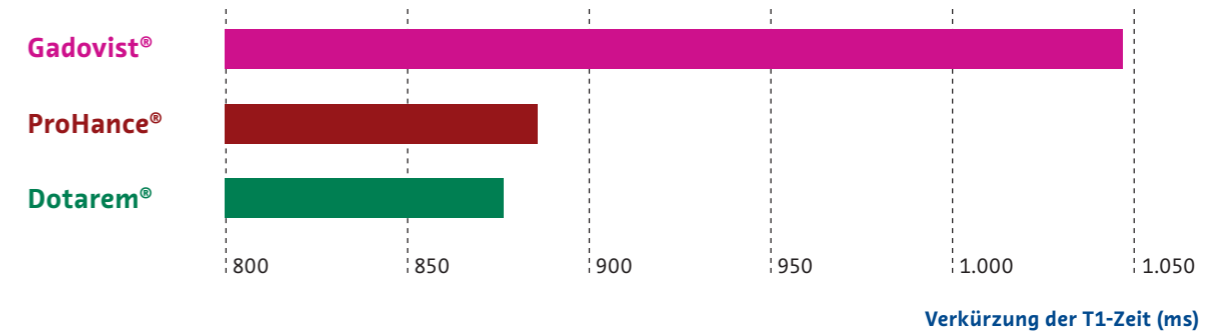


Abbildung 2 Verkürzung der T1-Zeit: Vergleich verschiedener Mittel mit Gadovist®; berechnet für Blut, 1,5 T, T1 = 1.200 ms bei einer Kontrastmittel-Volumenkonzentration von 1 ml/L.

- > Gadovist® 1,0 mmol/ml unterscheidet sich von den anderen makrozyklischen Kontrastmitteln durch seine hohe Relaxivität und stärkste T1-Verkürzung/ml⁵

Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel im deutschen Markt

Lineare nicht-organspezifische GBCA	Makrozyklische GBCA	Lineare spezifische GBCA
Magnevist® 0,5 mmol/ml (und Generika) (Gadopentetat-Dimeglumin)	Gadovist® 1,0 mmol/ml (Gadobutrol)	Primovist® 0,25 mmol/ml (Dinatriumgadoxetat)
MultiHance, 0,5 M (Gadobenat-Dimeglumin)	ProHance®, 0,5 M (Gadoteridol)	Magnevist® 2 mmol/l (Gadopentetat-Dimeglumin)
OMNISCAN™ 0,5 mmol/ml (Gadodiamid)	Dotarem® 0,5 mmol/ml (und Generika) (Gadotersäure)	
OptiMark® 500 Mikromol/ml (Gadoversetamid)	ARTIREM® 0,0025 mmol/ml (Gadotersäure)	

Tabelle 1 Übersicht gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel

Primovist® 0,25 mmol/ml deckt wichtigen diagnostischen Bedarf für die Leber-MRT ab¹

Bei Primovist® war auch nach mehreren Injektionen keine gesteigerte Signalintensität im Gehirn zu sehen, verglichen mit OMNISCAN™.

132 Patienten in 4 Untergruppen⁶

- › (n=33) ≥ 5 Scans mit Primovist® (5–15 Scans)
- › (n=33) nur 1 Scan mit Primovist®
- › (n=33) Kontrolle: weder GBCA-Gabe noch chronische Lebererkrankung (CLD)
- › (n=33) ≥ 5 Scans mit OMNISCAN™ (5–15 Scans)

Die Ergebnisse decken sich mit den drei Haupteigenschaften von Primovist®:

- › höhere Stabilität als andere lineare GBCA⁷
- › nur ein Viertel der Dosis im Vergleich zu extrazellulären linearen nicht-organspezifischen Kontrastmitteln
- › einzigartiger dualer Eliminationsmechanismus (50 % renal, 50 % hepatobiliär)

Alle diese Merkmale verringern gemeinsam das Potenzial von Gd-Ablagerungen im Gehirn, im Vergleich zu allen linearen nicht-organspezifischen GBCA (OMNISCAN™, Magnevist®, MultiHance®).

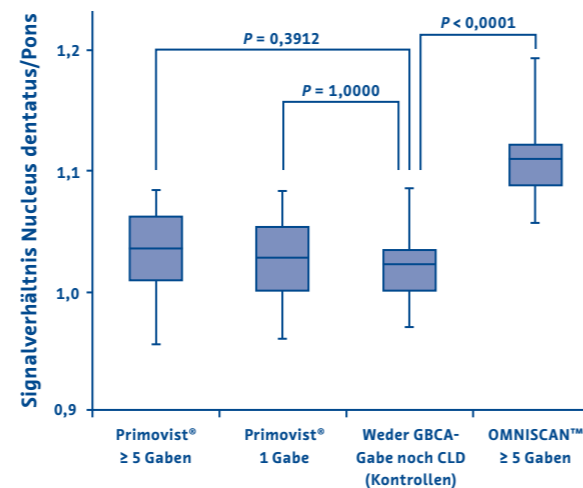
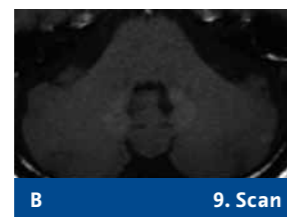
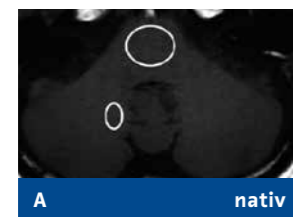


Abbildung 3 Ratio Nucleus dentatus (ND) zu Pons.

› Gesteigerte SI mit OMNISCAN™, aber nicht mit Primovist®.

OMNISCAN™ 0,5 mmol/ml



Primovist® 0,25 mmol/ml

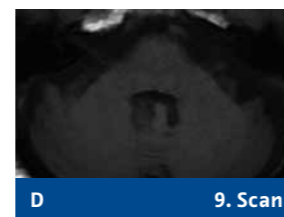
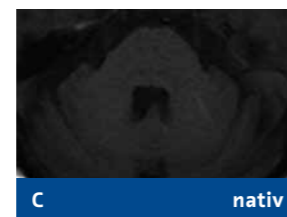


Abbildung 4 Gesteigerte Signalintensität in nativen T1w-Aufnahmen im ND nach neun Gaben des linearen Kontrastmittels OMNISCAN™, nicht jedoch nach Anwendung des leberspezifischen Primovist® (A–D).

A–B Native T1w-Aufnahmen vor (A) und nach dem 9. (B) Scan mit OMNISCAN™.
C–D Native T1w-Aufnahmen vor (C) und nach dem 9. (D) Scan mit Primovist®.

Primovist® 0,25 mmol/ml ist leberspezifisch und hochgradig wirksam

Höhere Läsionsdetektionsrate und keine zusätzliche Bildgebung erforderlich, verglichen mit MRT mit extrazellulären Kontrastmitteln oder CT.

Nach Primovist®-verstärkter MRT keine weiteren bildgebenden Verfahren erforderlich

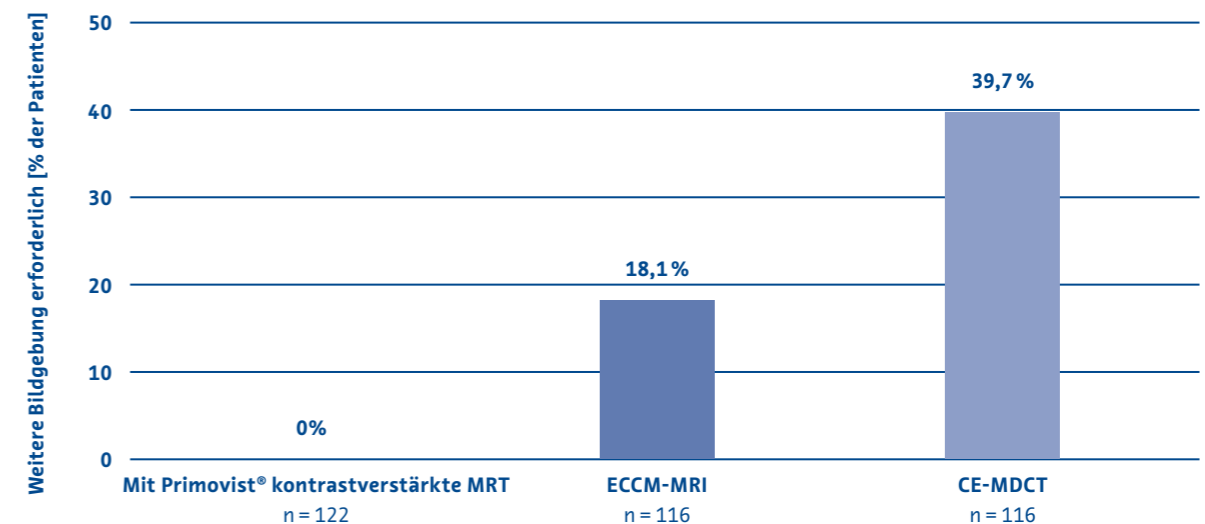


Abbildung 5 Nach Primovist®-verstärkter MRT keine weiteren bildgebenden Verfahren erforderlich.⁸

	Erkannte Läsionen/ Anzahl Patienten (n)	Erkennungsrate	p-Wert*
Primovist®-MRT	85/118	70,0 %	<0,001
ECCM-MRI	72/112	64,3 %	<0,001
CE-MDCT	66/112	58,9 %	<0,001

Abbildung 2 Höhere Läsionserkennungsrate mit Primovist®-kontrastverstärkter MRT

* Fisher-Exact-Test, gepaart

ECCM-MRI: MRT mit nicht-organspezifischen extrazellulären Kontrastmitteln
CE-MDCT: Kontrastmittelgestützte Multidetektor-Computertomographie

Zusammenfassung

Jährlich werden weltweit rund 40 Millionen GBCA bei MRT-Untersuchungen angewendet. Von 1988 bis August 2016 wurde von medizinischem Fachpersonal weltweit über 460 Millionen Mal GBCA bei MRT-/MRA-Untersuchungen eingesetzt, um mit GBCA-verstärkter MRT medizinische Diagnosen und Verlaufskontrollen von unterschiedlichen Gesundheitsstörungen und Erkrankungen zu ermöglichen.⁹

Bisher sind keine Anzeichen und Symptome gesundheitsschädigender Auswirkungen mit der SI-Steigerung bzw. dem Vorliegen von Gadolinium im Gehirn in Zusammenhang gebracht worden.

Die Empfehlungen des PRAC beruhen auf einer Auswertung von Forschungspublikationen seit 2014, in denen Fragen zu Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn aufgeworfen wurden sowie Informationen von Herstellern und Experten. Die Forschung konnte zwar Fragen beantworten, doch vieles ist auch noch offen, unter anderem die Identifikation jeglicher klinischer Auswirkungen.

Wir arbeiten weiterhin daran, die offenen Fragen zum Vorliegen von Gadolinium im Gehirn und dessen möglichen klinischen Konsequenzen zu untersuchen und zu klären.

Die Sicherheit der Patienten hat für Bayer höchste Priorität. Bayer verfügt über ein lückenloses Arzneimittelsicherheitsystem und arbeitet eng mit den Arzneimittelbehörden und mit Medizinern und Krankenhäusern zusammen, um Informationen über die Anwendung seiner Produkte sowie deren Nutzen und Risiken auszutauschen. Das Unternehmen übermittelt den Arzneimittelbehörden regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte über die Unbedenklichkeit zu seinen Produkten, auch zu GBCAs.

Referenzen

- 1 Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)**
www.ema.europa.eu/ema/
10. März 2017
- 2 Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereder P, et al.**
Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Invest Radiol.* 2015;50(11):743–748.
- 3 Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al.**
Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology.* 2015;275(3):783–791.
- 4 Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al.**
High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Invest Radiol.* 2015;50(12):805–810.
- 5 Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, et al.**
Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 2005;40(11):715–724.
- 6 Ichikawa S, Motosugi U, Omiya Y, Onishi H.**
Contrast Agent-Induced High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images: Comparison of Gadodiamide and Gadoteric Acid. *Invest Radiol.* 2017.
- 7 Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, et al.**
Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol.* 2008;43(12):817–828
- 8 Zech CJ, Justo N, Lang A, et al.**
Cost evaluation of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial. *Eur Radiol.* 2016;26(11):4121–4130
- 9 Daten aus AMS, IMS (DDD) und W&W**
- 10 Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al.**
High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images:relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* 2014;270(3):834–841.

Aktuelles von der Aufsichtsbehörde zum Vorliegen von Gadolinium im Gehirn

Produktinformationen

Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung; **Gadovist®** 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen. **Wirkstoff:** Gadobutrol. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml Injektionslsg. enthält 604,72 mg Gadobutrol (entspr. 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 157,25 mg Gadolinium). **Sonstige Bestandteile:** Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure u. Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Gadovist ist ein Diagnostikum u. indiziert für Erwachsene u. Kinder jeden Alters (inkl. reifer Neugeborener) zur Kontrastverstärkung b. der kranialen u. spinalen MRT u. der Magnetresonanztomographie (CE-MRA), kontrastverstärkte MRT der Leber o. Nieren b. Pat. m. nachgewiesenen fokalen Läsionen o. bei dringendem Verdacht auf solche, um diese als benigne o. maligne zu klassifizieren. Gadovist kann auch für bildgebende MR-Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper eingesetzt werden. Es erleichtert die Visualisierung abnormaler Strukturen o. Läsionen u. ermöglicht die Differenzierung zwischen gesundem u. pathologischem Gewebe. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Kopfschmerz, Übelkeit. Gelegentlich: Überempfindlichkeit/Anaphylaktoide Reaktion* (z.B. Anaphylaktoider Schock*, Kreislaufkollaps*, Atemstillstand*, Lungenödem*, Bronchospasmus, Zyanose, oropharyngeale Schwellung*, Larynxödem, Hypotonie*, Blutdruckanstieg, Thoraxschmerzen, Urtikaria, Gesichtsschwellung, Angioödem, Konjunktivitis, Augentlidödem, Flushing, Hyperhidrose, Husten, Niesen, Brennen der Haut u. Schleimhäute, Blässe), Schwindel, Dysgeusie, Parästhesie, Dyspnoe*, Erbrechen, Erythem, Pruritus (einschl. generalisierter Pruritus), Ausschlag (einschl. generalisierter, makulärer, papulöser, juckender Ausschlag), Reaktion an der Injektionsstelle, Hitzegefühl. Selten: Bewusstseinsverlust*, Konvulsion, Parosmie, Tachykardie, Palpitation, Mundtrockenheit, Unwohlsein, Kältegefühl. Häufigkeit nicht bekannt: Herz-Kreislauf-Stillstand*, Einzelfälle einer Nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). Bei Pat. mit allerg. Disposition kommt es häufiger als bei anderen zu Überempfindlichkeitsreakt. Nach Anw. wurden Schwank. d. Nierenfunkt.parameter inkl. Anstieg Serumkreatinin beobachtet. *Es gibt Berichte mit lebensbedrohlichem u./o. tödlichem Ausgang zu diesen Nebenw. **Besondere Hinweise:** Wie auch bei anderen intravenösen Kontrastmitteln können im Zusammenhang m. Gadovist anaphylaktoide/Überempfindlichkeits- o. andere idiosynkratische Reakt. auftreten, die charakterisiert sind durch kardiovaskuläre, respiratorische o. kutane Manifestationen bis hin zu schweren Reaktionen, einschl. Schock. Das Risiko derartiger Reakt. kann höher sein bei: vorherigen Reaktionen auf Kontrastmittel, bekanntem Asthma bronchiale, allergischer Prädisposition. Im Zusammenhang m. d. Anw. einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde b. Pat. m. akuter o. chron. schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine NSF berichtet. Ein besonderes Risiko besteht b. Pat., die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass m. Gadovist eine NSF auftritt, sollte es daher bei Pat. m. schwerer Einschränkung d. Nierenfunktion u. b. Pat. i. d. perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig u. kann m. einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden. Eine Hämodialyse kurz nach d. Anwendung v. Gadovist kann nützlich sein, um Gadovist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass d. Einleitung einer Hämodialyse z. Prävention o. Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist. Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zum Alter von 4 Wochen u. bei Säuglingen bis zu einem Alter v. 1 Jahr sollte Gadovist bei diesen Pat. nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden. Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Flaschen bzw. Fertigspritzen/Patronen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind Arzneimittelbezeichnung, Chargenbezeichnung u. Dosis darin zu dokumentieren. Ausführlichere Informationen sind in den Fachinformationen der Produkte enthalten. **Stand:** Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung: FI/23, 05/2016. Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen: FI/20, 05/2016 **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen.

Primovist® 0,25 mmol/ml Injektionslösung, Fertigspritze. **Wirkstoff:** Dinatriumgadoxetat. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml Injektionslsg. enthält 181,43 mg Dinatriumgadoxetat (Gd-EOB-DTPA Dinatrium). **Sonstige Bestandteile:** Trinitriumcaloxetat, Salzsäure (z. pH-Einstell.), Natriumhydroxid (z. pH-Einstell.), Trometamol u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Detektion und Charakterisierung v. fokalen Leberläsionen in der T1-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Verzögerte allergoide Reakt. selten beobachtet. Häufig: Kopfschmerzen, Übelkeit. Gelegentlich: Schwindel, Dysgeusie, Parästhesie, Parosmie, Blutdruckanstieg, Flush, Dyspnoe, Erbrechen, Mundtrockenheit, Ausschlag, Pruritus (generalisiert, Juckreiz am Auge), Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Reakt. a. d. Injektionsstelle, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Müdigkeit, Befindlichkeitsstör... Selten: Akathisie, Tremor, Schenkelblock, Palpitation, Beschwerden i. Mund, erhöhte Sekretion d. Speicheldrüse, makulopapulärer Ausschlag, Hyperhidrose, körperl. Beschwerden, Unwohlsein. Häufigkeit n.n.: Überempfindlichkeit/ anaphylaktoide. Reakt. (z. B. Schock, Hypotonie, Pharynx-Larynx-Ödeme, Urtikaria, Gesichtsschwellung, Rhinitis, Konjunktivitis, Schmerzen i. Abdominalbereich, Hypästhesie, Niesen, Husten, Blässe), Ruhelosigkeit, Tachykardie. In klin. Studien: Veränd. v. Laborwerten (erhöhte Serum-eisen-, Serumbilirubin- u. Urinalbuminwerte, Anstieg d. Lebertransaminasen u. d. Amylase, Hämoglobin- u. Serumproteinabnahme, Leukozyturie, Hyperglykämie, Hyponatriämie, erhöhtes anorg. Phosphat, Leukozytose, Hypokaliämie, erhöhte LDH-Spiegel); b. einigen Pat. vorübergehende QT-Verl. **Besondere Hinweise:** Im Zshg. m. d. Anw. einiger gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurde b. Pat. m. akuter o. chron. schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine NSF berichtet. Ein besonderes Risiko besteht b. Pat., die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass m. Primovist eine NSF auftritt, sollte es daher bei Pat. m. schwerer Einschränkung d. Nierenfunktion u. b. Pat. i. d. perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig u. kann m. einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden. Eine Hämodialyse kurz nach d. Anw. v. Primovist kann nützlich sein, um Primovist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass d. Einleitung einer Hämodialyse z. Prävention o. Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist. Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Fertigspritzen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind Arzneimittelbezeichnung, Chargenbezeichnung u. Dosis darin zu dokumentieren. Ausführlichere Informationen sind in speziellen Druckschriften enthalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. Stand: FI/12; Mai 2016

Magnevist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung. **Wirkstoff:** Gadopentetat-Dimeglumin. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml wässrige Injektionslsg. enthält 469 mg Gadopentetat-Dimeglumin (entspricht 0,5 mmol Gadopentetat-Dimeglumin), entsprechend 78,63 mg Gadolinium. **Sonstige Bestandteile:** Pentetat-Pentameglumin, Meglumin u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kraniale u. spinale Magnetresonanztomographie (MRT), Ganzkörper-MRT. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit (Allergie) gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonstigen Bestandteile. Pat. m. schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und/oder akuter Nierenschädigung, Pat. i. d. perioperativen Lebertransplantationsphase, Neugeborene bis zu 4 Wochen. **Nebenwirkungen:** Daten aus klin. Studien u. nach d. Zulassung: Gelegentlich: Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, Hitzegefühl, Kältegefühl, Schmerzen, Extravasation, lokale Schmerzen, leichtes Wärmegefühl, Ödeme, Entzündungen, Gewebsnekrose, Phlebitis, Thrombophlebitis, Schwellung, Reizung, Hämorrhagie, Erythem, Beschwerden. Selten: anaphylaktoide/allergoide Reakt./Überempfindlichkeitsreakt./anaphylaktoider Schock, Quinckeödem, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen, Urtikaria, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Larynx- oder Pharynxödem, Hypotonie, Schock, vorübergeh. Veränderung d. Serum-eisen- und Serumbilirubinwerte, Agitiertheit, Desorientierung, Verwirrtheit, Seh-, Hör-, Sprach- und Geruchsstörungen, Konvulsionen, Parästhesien, Tremor, Ohrschmerzen, Asthenie, Koma, Somnolenz, Brennen, Tränenfluss, Augenschmerzen, klin. relevante vorübergeh. Störung d. Herzfrequenz (Tachykardie, Reflertachykardie, Bradykardie) u. d. Blutdrucks (Anstieg), Herzrhythmusstör. (Arrhythmie) u. Herzfunktionsstörungen sowie Herzstillstand, Kreislaufreakt., d. m. peripherer Vasodilatation, nachfolgender Hypotonie u. Synkope, Reflertachykardie, Agitiertheit, Verwirrtheit u. Zyanose einhergehen u. bis zur Bewusstlosigkeit führen können, Thrombophlebitis, vorübergehende Veränderungen d. Atemfrequenz (Anstieg o. Abfall), Kurzatmigkeit, Atemnot, Husten, Atemstillstand, Giemen, Lungenödeme, Halsirritationen/Engegefühl im Hals, pharyngolaryng. Schmerzen/Beschwerden im Rachen, Niesen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Durchfall, Mundtrockenheit, Speichelfluss, Zahnschmerzen, Weichteilschmerzen u. Parästhesien i. Mund, vorübergehende Veränderungen (Anstieg) d. Leberenzymwerte, erhöh. Blutbilirubin, Hautrötungen u. Flush m. Vasodilatation, Urtikaria, Pruritus u. Exantheme, Schmerzen in den Extremitäten, Harninkontinenz, akuter Harndrang, Erhöhung d. Serumkreatininwerte u. akutes Nierenversagen b. Pat. m. anhand. Beeinträchtigung d. Nierenfunkt., Rücken-, Gelenk-, Thoraxschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Schwitzen, vasovag. Reakt., Veränderung (Anstieg o. Abfall) d. Körpertemp., Fieber, geschwollenes Gesicht, periphere Ödeme, Müdigkeit, Durst. **Weitere Nebenw.:** Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), verzögerte u. transiente entzündungähn. Reakt. wie Fieber, Schüttelfrost u. ein Anstieg d. C-reaktiven Proteins bei Pat. m. dialysepflicht. Niereninsuffizienz. Es wurden auch Todesfälle beobachtet. **Wechselwirkungen:** Aus der Anwendung von Kontrastmitteln ist bekannt, dass Überempfindlichkeitsreakt. b. Pat., die Betablocker einnehmen, in verstärkter Form auftreten können. Die Serum-eisenbestimmung m. komplexometrischen Methoden kann durch das i. d. Kontrastmittellösung enthaltene Pentetat-Pentameglumin bis zu 24 Stunden nach d. Untersuchung m. Magnevist zu niedrig ausfallen. **Besondere Hinweise:** Vor der Verabreichung von Magnevist ist bei allen Pat. durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären. Im Zusammenhang m. d. Anwendung von Magnevist u. anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind b. Pat. m. akuter o. chron. schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden. Pat., die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders gefährdet, da das Auftreten eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Magnevist sollte b. Pat. m. mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) u. Kleinkindern bis zu 1 Jahr nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Eine Hämodialyse kurz nach d. Anwendung v. Magnevist kann nützlich sein, um Magnevist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass d. Einleitung einer Hämodialyse z. Prävention o. Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Pat. geeignet ist. Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Flaschen/Fertigspritzen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind Arzneimittelbezeichnung, Chargenbezeichnung u. Dosis darin zu dokumentieren. Ausführlichere Informationen sind in speziellen Druckschriften enthalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. **Stand:** FI/31; Mai 2016

Magnevist® 2 mmol/l Injektionslösung. **Wirkstoff:** Gadopentetat-Dimeglumin. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 ml Injektionslsg. enthält 1,88 mg Gadopentetat-Dimeglumin (entspricht 0,002 mmol), entsprechend 0,32 mg Gadolinium. **Sonstige Bestandteile:** Pentetsäure, Meglumin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kontrastverstärkung bei der direkten Magnetresonanztomographie für die Diagnostik folgender Gelenke: Schultergelenk: Teillrupturen der Rotatorenmanschette, Abriss des Labrum glenoidale und Verletzungen des Labrum-Bizepssehnen-Komplexes sowie der Bizepssehne in ihrem intraartikulären Verlauf; Ellbogengelenk: Bandrupturen; Handgelenk: Beurteilung von Bändern und ulnokrarpalen Komplexen; Hüftgelenk: Labrumrupturen, freien Gelenkkörpern und Knorpelläsionen; Kniegelenk: Nachweis residualer oder rekurrerender Meniskusrupturen, freie Gelenkkörper, Plicae synoviales und Stabilität osteochondraler Defekte; Sprunggelenk: Schädigungen des Bandapparates, freie Gelenkkörper. Im Allgemeinen bei allen Gelenken: Nachweis osteochondraler Gelenkkörper sowie Beurteilung des Gelenkknorpels, Diagnostik eines Impingement-Syndroms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit in Form einer Allergie gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Bei der Gelenkpunktion sind zusätzlich folgende allgemeine Gegenanzeigen zu beachten: Infektionen, Entzündungen und Hautschäden an der Injektionsstelle, schwere plasmatische Gerinnungsstörungen, schwere Leberinsuffizienz mit einhergehender hämorrhagischer Diathese. **Nebenwirkungen:** Die Nebenwirkungen basieren auf Anwendungsbeobachtungen bei über 4900 Patienten. Sie sind gewöhnlich leicht bis moderat. Häufig: Schmerzen und Druckgefühl an der Injektionsstelle (Gelenk); Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit; Selten: Vasovagale Reaktionen, Erbrechen. Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen) treten selten auf. Die Möglichkeit schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum Schock kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Leichtes Quincke-Ödem, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen und Urtikaria können erste Anzeichen eines bevorstehenden Schocks sein. Spätreaktionen auf Kontrastmittel sind selten. **Wechselwirkungen:** Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten, die Betablocker erhalten, in verstärkter Form auftreten. **Besondere Hinweise:** Eine Komplikation nach Gelenkinjektionen kann eine Gelenkinfektion sein, die sehr selten auftritt. Eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung ist aufgrund der erforderlichen Gelenkpunktion prinzipiell notwendig, insbesondere bei Patienten mit allergischer Disposition und schwangeren Patientinnen. Ausführlichere Informationen sind in speziellen Druckschriften enthalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen. Stand: FI/3, Juni 2014



Richtungsweisend

für die Radiologie

Alle Rechte vorbehalten.

Reproduktion, Transfer und Distribution eines Teils oder des gesamten Inhalts dieser Publikation in irgendeiner Form einschließlich Speicherung und Nutzung auf optischen und elektronischen Datenträgern nur mit schriftlicher Genehmigung der Bayer Vital GmbH.

© Bayer Vital GmbH



Radiology

Bayer Vital GmbH
D-51366 Leverkusen

Stand: März 2017

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf:
info@radiologie.bayer.de
01801 - 566 872 78*

(*3,9 Cent pro Minute aus dem dt. Festnetz;
max. 42 Cent aus dem Mobilfunknetz)

radiologie.bayer.de



85746375/LDE.MKT.DI.03.2017.0825