

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

Redegørelse om kontrastmidlet Omniscan[®]

27. marts 2008



Indhold

1. Baggrund for redegørelsen	4
2. Omniscan®	6
2.1. Anvendelse	6
2.2. Aktivt indhold	7
3. Godkendelsen af Omniscan®	8
3.1. Generelt om godkendelse af lægemidler	8
3.2. Ansøgning og godkendelse – Omniscan®	9
3.2.1. Indehavere af markedsføringstilladelsen.....	10
3.3. Frigivelse af gadolinium i kroppen.....	10
3.3.1. Mosby Year Book 1992	11
4. Ændringer i godkendelsen af Omniscan®	13
4.1. Generelt om ændring af en godkendelse af et lægemiddel	13
4.2. Ændringer af produktresumet	14
4.2.1. Ændring af kontraindikation, 1994	14
4.2.2. Ændring af dosering og anvendelsesområde, 1995.....	14
4.2.3. Ændring af indikation, 1996.....	14
4.2.4. Ændring af kontraindikationer og ny advarsel, 1998	15
4.2.5. Ændring af aldersbegrænsning, 1999.....	17
4.2.6. Dosering m.m. ved hjertelidelser, 2005	17
4.2.7. Ny kontraindikation, nye advarsler samt omtale af NSF, 2007	17
5. Bivirkninger ved Omniscan®	18
5.1. Generelt om indberetning af bivirkninger og periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR)	18
5.1.1. Læger	18
5.1.2. Virksomheder	19
5.1.3. Lægemiddelstyrelsens behandling af bivirkningsindberetninger	20
5.2. Toksikologi	21
5.3. Kendte bivirkninger ved Omniscan®	23
5.4. NSF (nefrogen systemisk fibrose).....	23
5.5. Publicerede artikler og teorier om NSF og gadolinium	24
5.6. Bivirkningsindberetninger	25
5.6.1. Fordeling af de danske bivirkningsindberetninger.....	26
5.6.2. EMEA – Den europæiske bivirkningsdatabase	27
5.7. Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR).....	28
5.7.1. PSUR – 1. februar 2005 til 31. januar 2006.....	29
5.7.2. PSUR – 1. februar til 15. maj 2006	29
5.7.3. PSUR – 16. maj 2006 til 31. januar 2007.....	29
5.7.4. Vurdering af PSUR'er frem til starten af 2006	30
6. Hændelsesforløb 2006-2008	31
6.1. Indberetninger fra Herlev Hospital, marts-maj 2006	31
6.2. Kontakt til virksomheder og andre landes myndigheder, maj 2006...	31

6.3. Offentliggørelse af mistanke om bivirkninger ved Omniscan®, maj 2006.....	32
6.4. EU's Bivirkningskomité, juni 2006.....	32
6.5. Opfølgning over for GE Healthcare, september-oktober 2006	33
6.6. Bivirkningsrådet, september 2006.....	34
6.7. Workshop på Skejby Sygehus, oktober 2006.....	35
6.8. EU's Bivirkningskomité, november 2006.....	36
6.9. EU's Bivirkningskomité, januar 2007	36
6.10. Nye anbefalinger, februar 2007	37
6.11. Det videre forløb – februar 2007 til marts 2008	37
6.11.1. NSF hos personer med moderat nedsat nyrefunktion	37
6.11.2. Magnevist® og andre kontrastmidler med gadolinium.....	38
6.11.3. Gadolinium og transmetallation.....	38
6.11.4. Kontraindikation for lineære kontrastmidler med gadolinium..	39
6.11.5. Kommentarer fra GE Healthcare	40
7. Risici for personer med normal nyrefunktion.....	41
8. Ændring, suspending eller tilbagekaldelse af en godkendelse	43
8.1. Vurdering af Omniscan®	44
9. Forbruget af Omniscan® i Danmark.....	46
Bilagsfortegnelse	50

1. Baggrund for redegørelsen

Omniscan® er et kontrastmiddel, der anvendes i forbindelse med MR-skanninger. Omniscan® blev godkendt i Danmark i 1994.

I foråret 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen en række bivirkningsindberetninger om NSF (nefrogen systemisk fibrose) i forbindelse med brug af Omniscan® til nyrepatienter på Herlev Hospital. Lægemiddelstyrelsen havde ikke tidligere modtaget bivirkningsindberetninger, der kædede Omniscan® sammen med NSF.

Lægemiddelstyrelsen advarede umiddelbart herefter – som den første lægemiddelmyndighed i Europa – offentligheden om den mistanke om risiko for alvorlige bivirkninger, som indberetningerne rejste. Samtidig indbragte Lægemiddelstyrelsen sagen i EU's Bivirkningskomité.

Bivirkningskomiteen besluttede den 22. januar 2007 at fraråde brug af Omniscan® til personer med nedsat nyrefunktion. Produktinformationen for Omniscan® blev pr. 5. februar 2007 ændret i overensstemmelse hermed.

I februar 2008 offentliggjorde lægerne Casper Rydahl, Henrik Thomsen og Peter Marckmann en artikel om NSF og brug af Omniscan® til svært nyresyge patienter. Denne artikel og konsekvenserne for de patienter, der er blevet ramt af NSF efter at have fået indsprøjtet Omniscan® i forbindelse med en MR-skanning, blev udførligt omtalt i Dagens Medicin den 22. februar 2008.

På denne baggrund bad ministeren for sundhed og forebyggelse den 22. februar 2008 Lægemiddelstyrelsen om at udarbejde en redegørelse om Omniscan®.

Redegørelsen har dette indhold:

- I *afsnit 2* beskrives lægemidlet Omniscan®.

- *Afsnit 3* omhandler dels kravene til godkendelse af lægemidler, dels selve godkendelsen af Omniscan® i 1994, herunder den viden om frigivelse af gadolinium i kroppen, som forelå på godkendelsestidspunktet.
- I *afsnit 4* beskrives dels betingelserne for, at en godkendelse kan ændres, dels de ændringer af godkendelsen af Omniscan® (produktresumé), som er sket siden 1994.
- *Afsnit 5* indeholder en beskrivelse af bivirkningssystemet, en gennemgang af toksikologiske forhold vedrørende gadolinium, en kort omtale af kendte bivirkninger ved Omniscan®, en beskrivelse af sygdommen NSF samt en gennemgang af artikler og teorier om NSF. Afsnittet indeholder endvidere en gennemgang af de bivirkningsindberetninger, Lægemiddelstyrelsen har modtaget vedrørende Omniscan®, eller som er registreret i den europæiske bivirkningsdatabase, og af de periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter, der er blevet indsendt til Lægemiddelstyrelsen.
- *Afsnit 6* indeholder en udførlig gennemgang af hændelsesforløbet fra Lægemiddelstyrelsen modtog de første bivirkningsindberetninger vedrørende NSF og Omniscan® i 2006 og frem til i dag.
- *Afsnit 7* omhandler eventuelle risici ved brug af Omniscan® til personer med normal nyrefunktion.
- I *afsnit 8* redegøres generelt for betingelserne for at ændre, suspendere eller tilbagekalde godkendelsen af et lægemiddel, og det vurderes, om betingelserne har været opfyldt for Omniscan®.
- *Afsnit 9* indeholder oplysninger om forbruget af Omniscan® i Danmark.

2. Omniscan®

2.1. Anvendelse

Omniscan® er et kontrastmiddel, der anvendes ved MR-skanning (magnetisk resonans imaging (MRI)). Lægemidlet injiceres i patienten og forstærker kontrasten i det billede, lægen ser under skanningen.

Det godkendte anvendelsesområde (de terapeutiske indikationer) for Omniscan® er ifølge det gældende produktresumé:

”Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

Til kardiologiske MRI undersøgelser er produktets indikationer undersøgelse af koronar arteriel sygdom ved myokardisk perfusions MRI (stress/hvile og sene undersøgelser), detektion og lokalisation af koronar arterielle sygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos personer med en kendt eller mistænkt koronar arteriel sygdom.”

MR-kontrastundersøgelser anvendes generelt ved mistanke om alvorlig sygdom.

Patienter med kronisk nyresygdom har en meget høj forekomst af hjerte- og karsygdomme og dermed ofte behov for karundersøgelser, herunder vurdering af blodkar med henblik på vurdering af muligheden for karkirurgisk behandling af kredsløbsproblemer, vurdering af egnethed til nyretransplantation og vurdering af muligheden for etablering af dialysekaradgang.

Tidligere blev der som regel anvendt konventionelle røntgenkontrastundersøgelser. Røntgenkontrast er imidlertid nyretoksisk, og anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion er forbundet med risiko for, måske varigt, tab af nyrefunktion.

Introduktionen i sin tid af MR-kontrastundersøgelser var en klinisk gevinst i forhold til nyrepatienter.

2.2. Aktivt indhold

Omniscan® indeholder tungmetallet gadolinium i styrken 0,5 mmol/ml i form af gadodiamid. Gadodiamid udskilles gennem nyrerne. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85 pct. af den indgivne dosis være blevet udskilt 4 timer efter injektionstidspunktet og 95-98 pct. efter 24 timer. Hos patienter med nedsat nyrefunktion sker udskillelsen langsommere.

Omniscan® er et blandt flere gadoliniumholdige kontrastmidler til MR-skanning. De indeholder alle gadolinium som trivalent ion (Gd^{3+}) og et organisk bæremolekyle, der binder gadoliniumionen i et kompleks. Gd^{3+} giver kontrasteffekten, mens bæremolekylet bestemmer, hvordan komplekset og dermed gadoliniumionen fordeles i kroppen og udskilles fra organismen. Gadolinium har ingen kendt biologisk funktion og forekommer normalt ikke i organismen.

3. Godkendelsen af Omniscan®

Omniscan® blev godkendt af Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling (i dag: Lægemiddelstyrelsen) i 1994.

3.1. Generelt om godkendelse af lægemidler

Lægemidler skal godkendes af Lægemiddelstyrelsen eller Europa-Kommissionen, før de må bringes på markedet i Danmark. Det fremgår af lægemiddelovens § 7:

”Et lægemiddel må kun forhandles eller udleveres her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen i medfør af denne lov eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse)...”.

Kravet om godkendelse var også gældende i 1994, hvor bestemmelsen fandtes i lægemiddelovens § 13, stk. 1:

”Farmaceutiske specialiteter må kun sælges eller udleveres, når de er optaget i Sundhedsstyrelsens specialitetsregister”.

Forudsætningen for, at et lægemiddel kan blive godkendt, er, at der er et gunstigt forhold mellem lægemidlets virkning og de risici, der er forbundet med at bruge det. Denne afvejning er et helt centralt element i såvel godkendelsen af nye lægemidler som overvågningen af de lægemidler, der er på markedet.

Den, der ansøger om at få et lægemiddel godkendt, skal over for Lægemiddelstyrelsen dokumentere lægemidlets virkning, sikkerhed og kvalitet samt eventuelle miljøpåvirkning. Lægemiddelstyrelsen afvejer fordele over for risici med udgangspunkt i denne dokumentation, jf. lægemiddelovens § 8, stk. 2:

"Ved afvejning af forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel vurderes lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til risici forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning og risici for uønsket påvirkning af miljøet...".

Som led i godkendelsen af et lægemiddel godkender Lægemiddelstyrelsen også et produktresumé, der indeholder en lang række oplysninger om lægemidlet, herunder den godkendte virkning, bivirkninger, dosering, advarsler og kontraindikationer (forhold der taler imod at bruge lægemidlet).

De nærmere krav til den dokumentation, virksomhederne skal tilvejebringe som led i ansøgningen om at få godkendt et lægemiddel, fremgår af bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.

3.2. Ansøgning og godkendelse – Omniscan®

Ansøgningen om godkendelse af Omniscan® blev indsendt til Sundhedsstyrelsen den 4. februar 1993 efter den daværende *multistate procedure*, der var en forløber for den nuværende *gensidige anerkendelsesprocedure*.

Da ansøgningen blev indsendt (her i landet og i yderligere 10 EU-lande) var Omniscan® allerede godkendt i Storbritannien. Den britiske godkendelse blev lagt til grund for Sundhedsstyrelsens vurdering, men der blev foretaget en selvstændig dansk vurdering på grundlag af den indsendte, komplette ansøgning.

Det fremgik af ansøgningen, at der var blevet set hudforandringer hos rotter i to studier af henholdsvis 21 og 28 dages varighed. Disse fund blev af ansøgeren tilskrevet zinkmangel som følge af forøget udskillelse af zink. Da det er velkendt, at rotter reagerer på zinkmangel med hudforandringer, blev denne forklaring accepteret af Sundhedsstyrelsen. Se nærmere i afsnit 5.2 om toksikologi.

Sundhedsstyrelsen vurderede, i overensstemmelse med ansøgeren, at Omniscan® ikke burde anvendes til nyrepatienter, da der ikke på daværende tidspunkt var gennemført kliniske forsøg med sådanne patienter. Ansøgeren foreslog derfor, at Omniscan® blev kontraindiceret til patienter med nyrefunktionsnedsættelse.

Omniscan® blev godkendt af Sundhedsstyrelsen den 18. januar 1994. Godkendelsen (markedsføringstilladelsen) findes som bilag 1 og det til godkendelsen knyttede produktresumé som bilag 2.

Det fremgik af produktresuméets punkt 4.3, at Omniscan® var kontraindiceret i disse tilfælde: "Overfølsomhed over for Omniscan®. Nyrefunktionsnedsættelse. Må ikke gives til patienter under 18 år".

Det fremgik endvidere af produktresuméet, at den godkendte indikation var "magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi", samt at doseringen var "0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkeligt".

Efter godkendelsen har Omniscan® haft status som nationalt godkendt lægemiddel.

3.2.1. Indehavere af markedsføringstilladelsen

Nycomed A/S var indehaver af markedsføringstilladelsen til Omniscan® fra godkendelsen frem til 22. juli 1994. Siden har markedsføringstilladelsen skiftet hænder flere gange:

Indehaver af markedsføringstilladelsen til Omniscan®	
26. januar til 22. juli 1994	Nycomed A/S
22. juli 1994 til 12. december 2001	Nycomed Imaging AS
12. december 2001 til 23. maj 2006	Amersham Health A/S
Fra 23. maj 2006	GE Healthcare A/S

3.3. Frigivelse af gadolinium i kroppen

I Dagens Medicin den 14. marts 2008 omtales "forsøg med mus og rotter (der) viste, at betydeligt større mængder af det ekstremt giftige frie gadolinium kunne spores i knogler, lever og hele kroppen i meget længere tid fra Omniscan® end fra de andre MR-kontrastmidler".

Et af disse forsøg er beskrevet i en artikel, der blev publiceret i Magnetic Resonance Imaging i 1992, dvs. før godkendelsen af Omniscan®. I dette forsøg fik mus injiceret 7 forskellige radioaktive (Gd-153) gadolinium-komplekser intravenøst, heriblandt stoffer svarende til kontrastmidlerne Gadovist®, Prohance®, Dotarem®, Magnevist® og Omniscan®. Musene blev aflivet henholdsvis 5 minutter, 1 time eller 1, 7 eller 14 dage efter indsprøjtningen, og mængden af radioaktivitet blev bestemt i forskellige organer samt i den resterende del af musene (skroget). De 5 kontrastmidler blev alle udskilt hurtigt med urinen, men 7 og 14 dage efter indsprøjtningen kunne det konstateres, at der var omkring 10 gange så meget radioaktivitet tilbage i de mus, der havde fået Gadovist® og Omniscan®, som i mus der

havde fået Prohance®, Dotarem® eller Magnevist® (ca. 1 pct. mod ca. 0,1 pct. af den injicerede mængde).

Denne artikel indgik ikke i det dokumentationsmateriale, der var vedlagt ansøgningen om godkendelse af Omniscan®. Det kan skyldes, at ansøgningen, der blev indsendt i Danmark, var identisk med den ansøgning, der var blevet indsendt i Storbritannien i 1991, dvs. før artiklen blev publiceret.

I dokumentationsmaterialet fandtes til gengæld en anden undersøgelse, der sammenlignede Omniscan® med Magnevist®. Denne undersøgelse viste, at der ved brug af Omniscan® blev efterladt en større mængde gadolinium i lever og nyrer hos mus og rotter end ved brug af Magnevist®.

Det fremgår ikke specifikt af godkendelsessagen fra 1994, hvordan Sundhedsstyrelsen forholdt sig til denne viden. Men det må konstateres, at det ikke blev tillagt væsentlig betydning for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved Omniscan®. Dette må naturligvis også ses i sammenhæng med, at Omniscan® som nævnt ovenfor fra starten var kontraindiceret til patienter med nedsat nyrefunktion.

På tilsvarende vis må det konstateres, at de britiske myndigheder heller ikke tillagde forholdet betydning, da Omniscan® i 1992 blev godkendt i Storbritannien som det første land i Europa.

3.3.1. Mosby Year Book 1992

I Dagens Medicin den 22. februar 2008 omtales det, at "amerikanske forskere i 1992 (havde) dokumenteret i Mosby Year Book 1992... at risikoen for forgiftning med det farlige tungmetal gadolinium var langt større med Omniscan® end med de fleste andre typer MR-kontrastmidler". Det fremgår videre af artiklen, at "lineære kontrastmidler øger risikoen for, at det giftige tungmetal gadolinium frigives i kroppen. Op til ti gange større mængder giftigt gadolinium frigives fra de lineære stoffer som Omniscan®".

Denne vurdering fra Mosby Year Book 1992 må bygge på det forsøg, der blev publiceret samme år, og som er omtalt ovenfor i punkt 3.3. I dette forsøg var der efter 14 dage omkring 10 gange mere af kontrastmidlet tilbage i de mus, der havde fået Gadovist® og Omniscan®, end i mus, der havde fået et af de øvrige kontrastmidler. Måleteknikken (radioaktivt gadolinium) gør dog, at det er usikkert, om det var frit – og dermed giftigt – gadolinium, der var tilbage i musene, eller om det var hele det – lidet giftige – gadoliniumholdige kompleks, der var tilbage.

Det er derfor ukorrekt at konkludere, at der *frigives* op til 10 gange mere *giftigt gadolinium* fra lineære kontrastmidler som Omniscan® end fra andre (cykliske) kontrastmidler.

I øvrigt viste samme forsøg, at det lineære kontrastmiddel Magnevist® ikke gav væsentligt højere restkoncentrationer end de cykliske. Og der findes forsøg med mus, der viser, at Omniscan® er mindre giftigt end andre gadoliniumholdige kontrastmidler.

I Mosby Year Book blev det konkluderet, at de kliniske erfaringer med både lineære og cykliske gadoliniumforbindelser viser, at de er effektive, sikre og vel tolererede.

4. Ændringer i godkendelsen af Omniscan®

Siden godkendelsen af Omniscan® i 1994 er produktresumeeet blevet ændret et antal gange. De væsentligste ændringer fremgår af afsnit 4.2.

4.1. Generelt om ændring af en godkendelse af et lægemiddel

Godkendelsen af et lægemiddel, herunder det produktresumé der er knyttet til godkendelsen, kan ændres enten på foranledning af den virksomhed, der er indehaver af godkendelsen (markedsføringstilladelsen), eller i særlige tilfælde på foranledning af Lægemiddelstyrelsen.

Hvis virksomheden ønsker at ændre i produktresumeeet eller i andre dokumenter, skal den søge om Lægemiddelstyrelsens tilladelse til det. Det sker i form af en såkaldt variationsansøgning, jf. lægemiddeloven § 26, stk. 1:

”Indehaveren af en markedsføringstilladelse udstedt af Lægemiddelstyrelsen skal ansøge om styrelsens tilladelse til enhver ændring i produktresumeeet og de dokumenter, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen (variationsansøgning)”.

Lægemiddelstyrelsen vurderer ansøgningen og den dokumentation, virksomheden fremlægger som grundlag for ændringsønsket.

Lægemiddelstyrelsen kan ændre i en godkendelse på de betingelser, som fremgår af lægemiddelovens §§ 14-16, herunder hvis:

- Forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet ikke er gunstigt (§ 14, stk. 1, nr. 1).
- Væsentlige oplysninger, der er fremført af ansøgeren til støtte for ansøgningen om godkendelse af lægemidlet, er urigtige (§ 14, stk. 1, nr. 4).
- Virksomheden ændrer i produktresumeeet eller de dokumenter, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen, uden Lægemiddelstyrelsens tilladelse (§ 14, stk. 2, nr. 3).

- Virksomheden har ikke underrettet Lægemiddelstyrelsen om nye oplysninger om forholdet mellem lægemidlets fordele og risici i overensstemmelse med lægemiddelovens § 25, stk. 1 (§ 15, nr. 2).

4.2. Ændringer af produktresumeeet

4.2.1. Ændring af kontraindikation, 1994

Den 6. maj 1994 ansøgte indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan® om at få ændret – præciseret – kontraindikationen fra ”nyrefunktionsnedsættelse” til: ”Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min.)” Baggrunden var, at undersøgelser havde vist, at produktet kunne anvendes til patienter med behersket nedsat nyrefunktion.

I produktresumé dateret 22. juli 1994 blev kontraindikationen ændret. Produktresumeeet findes som bilag 3.

4.2.2. Ændring af dosering og anvendelsesområde, 1995

En undersøgelse på 600 patienter havde vist, at der ofte blev opnået forbedret diagnostisk information ved en forøget dosering. Der var ingen tegn på, at risikoen for bivirkninger blev forøget ved højere dosering.

På denne baggrund blev doseringen ændret, således at der ved ”mistanke om hjernemetastaser kan ... gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg”.

Samtidig blev anvendelsesområdet udvidet fra kun at omfatte voksne til også at omfatte børn ned til 6 måneder.

Produktresumé dateret 9. august 1995 findes som bilag 4.

4.2.3. Ændring af indikation, 1996

I juli 1996 blev indikationen udvidet til også at omfatte generel MR skanning af hele kroppen. Udvidelsen skete på baggrund af et forsøg med skanning af forskellige organer hos omkring 750 patienter. Der blev kun set ganske få bivirkninger i forbindelse med undersøgelsen.

Det udvidede indikationsområde fremgår af produktresumé dateret 31. juli 1996, der findes som bilag 5.

4.2.4. Ændring af kontraindikationer og ny advarsel, 1998

I 1997 ansøgte indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan® om at få kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion slettet. Sammen med ansøgningen indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen en ekspertrapport udarbejdet af professor Henrik Thomsen den 29. april 1997. Heraf fremgik det bl.a., at der som grundlag for ansøgningen forelå resultater af 5 kliniske forsøg med i alt 49 patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der var kun set få bivirkninger, og bivirkningsfrekvensen hos patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen var ikke højere end hos raske forsøgspersoner. Der blev ikke set tilfælde af hudforandringer. I undersøgelserne blev den lave dosis på 0,1 mmol/kg anvendt.

I ekspertrapporten konkluderer Henrik Thomsen

"It is documented that gadodiamide injection at a dose of 0.1 mmol/kg b.w. is safe and well tolerated in patients with severely reduced renal function (GFR <30 ml/min.) or with end-stage renal failure treated with dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). Gadodiamide behaves in the body exactly as the other well known contrast media for radiological procedures and MRI procedures. Severely reduced renal function or replacement therapy do not contraindicate the use of gadodiamide. No special procedures e.g. daily hemodialysis for three days are necessary".

I dansk oversættelse lavet til denne redegørelse:

Det er dokumenteret, at gadodiamid indsprøjtet i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt er et sikkert lægemiddel, som tåles godt af patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) mindre end 30 ml/minut) eller med terminal nyresvigt behandlet med dialyse (hæmodialyse eller peritonealdialyse). I organismen opfører gadodiamid sig på nøjagtig samme måde som andre velkendte kontrastmidler til brug ved røntgenoptagelser eller MR-skanning. Stærkt nedsat nyrefunktion eller dialysebehandling er ikke kontraindikationer for anvendelsen af gadodiamid. Der er ikke behov for særlige foranstaltninger såsom hæmodialyse i tre på hinanden følgende dage.

Ekspertrapporten findes som bilag 6.

Samtidig ønskede indehaveren af markedsføringstilladelsen at få tilføjet produktresumeeet to nye advarsler om henholdsvis anafylaktisk chok og problemer ved brug af Omniscan® til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

Efter at omkring 5 mio. patienter var blevet behandlet med Omniscan®, var der set bivirkninger hos 1-2 pct. af de patienter, der var blevet behandlet med 0,1-0,2 mmol/kg legemsvægt – uafhængigt af injektionshastighed og forekomst af nyrelidelse. Hos enkelte patienter med stærkt nedsat nyrefunktion blev der dog set en vis yderligere reduktion i GFR (renal filtrationshastighed, dvs. den væskemængde der pr. tidsenhed udfiltreres gennem nyrerne). Der var kun set meget få alvorlige bivirkninger, og der var ikke rapporteret om tilfælde af hudforandringer.

Herudover var der rapporteret nogle få, men livstruende tilfælde af anafylaktiske reaktioner på behandling med Omniscan®.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen refererede desuden til en periodisk sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) fra marts 1997, hvor de nævnte tilfælde af anafylaktisk chok var beskrevet.

Lægemiddelstyrelsen accepterede alle de ændringer, der var blevet ansøgt om. Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet.

På denne baggrund blev kontraindikationen for nyrepatienter fjernet fra produktresumet, og der blev indsat advarsler om risiko for dels livstruende anafylaktisk chok, dels yderligere reduktion af nyrefunktionen hos patienter, hvor denne funktion i forvejen var nedsat. Sidstnævnte advarsel blev formuleret således:

”Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 10 ml/min.) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan®. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan® benyttes med forsigtighed hos disse patienter”.

Der synes ikke i forbindelse med disse ændringer af produktresumet at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion.

Produktresumet, dateret 30. marts 1998, findes som bilag 7.

Kontraindikation for nyrepatienter blev ikke kun fjernet i Danmark, men også i en lang række andre lande, heriblandt Belgien, Finland, Frankrig, Irland, Island, Nederlandene, Norge, Storbritannien, Schweiz, Sverige, Tyskland og Østrig.

4.2.5. Ændring af aldersbegrænsning, 1999

I produktresumé dateret 17. august 1999 blev aldersbegrænsningen for behandling af børn med Omniscan® delvist fjernet. Produktresumeeet findes som bilag 8.

4.2.6. Dosering m.m. ved hjertelidelser, 2005

I 2005 blev produktresumeeet udvidet med et særligt afsnit om dosering og indgivelsesmåde ved MR skanning i forbindelse med hjertelidelser. Produktresumeeet, dateret 1. august 2005, findes som bilag 9.

4.2.7. Ny kontraindikation, nye advarsler samt omtale af NSF, 2007

Produktresumeeet blev ændret flere gange i 2007. Baggrunden for disse ændringer er nærmere omtalt i afsnit 6 om hændelsesforløbet 2006-2008.

I produktresumé dateret 5. februar 2007 blev Omniscan® på ny kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der blev endvidere indsat en advarsel om, at NSF er relateret til brug af Omniscan® (og enkelte andre kontrastmidler, der indeholder gadolinium) til patienter med alvorlig nyresvigt, og NSF blev opført i afsnittet om bivirkninger. Produktresumeeet findes som bilag 10.

Det nugældende produktresumé er dateret 28. juni 2007. Her blev der som opfølgning på en beslutning i EU's Bivirkningskomité indføjet en advarsel om, at der er set tilfælde af NSF hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion:

"Der er indberetninger om tilfælde af NSF hos patienter med moderat nyresvigt (GFR <60 ml/min/1,73m²) [behandlet] med gadodiamid. Omniscan bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter."

Produktresumeeet findes som bilag 11.

5. Bivirkninger ved Omnican®

Det er en forudsætning for godkendelsen af et lægemiddel, at der foreligger dokumentation for bl.a. sikkerheden ved lægemidlet, herunder risikoen for bivirkninger.

Uanset hvor grundige undersøgelser, der bliver lavet forud for godkendelsen, er der desværre altid en risiko for, at der viser sig ukendte bivirkninger, når lægemidlet kommer på markedet, hvor det bliver anvendt i langt større skala end i de forsøg, der ligger til grund for godkendelsen. Derfor skal såvel den virksomhed, der er indehaver af godkendelsen af lægemidlet, som de læger der bruger det til deres patienter, informere Lægemiddelstyrelsen om de bivirkninger, der viser sig i praksis.

5.1. Generelt om indberetning af bivirkninger og periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR)

Det er vigtigt for såvel lægemiddelvirksomhederne som sundhedsmyndighederne, at forekomsten af bivirkninger ved et lægemiddel kan følges, efter at lægemidlet er kommet på markedet. Derfor findes der flere parallelle systemer, der bidrager til, at information om bivirkninger, der viser sig ved brug af lægemidlet, indsamles, registreres og nyttiggøres.

5.1.1. Læger

Læger skal indberette alle bivirkninger, de får kendskab til hos mennesker, de har i behandling, hvis der er tale om et nyt lægemiddel, dvs. et lægemiddel, der har været godkendt i mindre end 2 år. Hvis lægemidlet har været godkendt i mere end 2 år, omfatter indberetningspligten kun alvorlige og uventede bivirkninger. Lægernes indberetningspligt er blevet skærpet flere gange og fik det nuværende indhold i 2003.

Læger kan – ud over hvad de er forpligtet til – indberette enhver bivirkning, de får kendskab til.

Reglerne om lægers indberetning af bivirkninger findes i bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. Bekendtgørelsen findes som bilag 12.

På trods af betydningen af bivirkningsindberetninger som led i overvågningen af sikkerheden ved lægemidler, og uagtet at læger har en udstrakt pligt til at indberette bivirkninger, er det velkendt, at læger kun indberetter en meget lille del af de bivirkninger, de får kendskab til. Det kan der være flere grunde til. Blandt de grunde, lægerne selv har anført, er, at de ikke har den fornødne tid, at det er for besværligt, og at de ikke får betaling for at indberette. Det kan næppe heller udelukkes, at det forhold, at det ikke er merite-rende for læger at indberette bivirkninger, i enkeltstående tilfælde kan spille ind. Endelig kan lægerne sidde med en – ganske vist fejlagtig – opfattelse af, at indberetning af bivirkninger ikke fører til noget.

Bivirkningsindberetninger er først og fremmest et statistisk værktøj til brug for vurderingen af et lægemiddels sikkerhedsprofil. Lægemiddelstyrelsen anvender indberetningerne som grundlag for den løbende vurdering af markedsførte produkter, men foretager ikke i anledning af den enkelte indberetning en vurdering af, om den eller de indberettede bivirkninger har en reel sammenhæng med de lægemidler, der anføres i indberetningen. En samlet vurdering af de indberettede bivirkninger ved et lægemiddel foretages i forbindelse med behandlingen af periodiske sikkerhedsopdaterings-rapporter fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til lægemidlet.

Lægemiddelstyrelsen videregiver oplysninger om de indberettede bivirkninger til den virksomhed, der er indehaver af markedsføringstilladelsen til lægemidlet, til en europæisk bivirkningsdatabase, der administreres af EMEA (Det Europæiske Lægemiddelagentur) samt til WHO.

5.1.2. Virksomheder

Den virksomhed, der er indehaver af godkendelsen til et lægemiddel, skal ifølge lægemiddellovens § 53, stk. 1,

- 1) føre fortegnelser over formodede bivirkninger,
- 2) stille fortegnelserne til rådighed for Lægemiddelstyrelsen,
- 3) indberette oplysninger om bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen og
- 4) udarbejde og indsende periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR'er) til Lægemiddelstyrelsen.

De nærmere regler om virksomhedernes indsamling og indberetning af oplysninger om bivirkninger findes i bekendtgørelse om bivirkningsovervågning af lægemidler og bekendtgørelse om krav til udformning af bivirk-

ningsindberetninger og periodiske sikkerhedsopdateringer mv. Heraf fremgår det bl.a., at indehaveren af markedsføringstilladelsen til et lægemiddel skal føre detaljerede fortegnelser over alle bivirkninger, som virksomheden med rimelighed må formodes at have kendskab til, uanset hvor i verden bivirkningerne har vist sig. Fortegnelserne skal forelægges for Lægemiddelstyrelsen i form af periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR'er).

PSUR'er skal indsendes til Lægemiddelstyrelsen på nærmere fastsatte tidspunkter: Hver 6. måned de første 2 år efter, at lægemidlet er kommet på markedet, en gang om året de næste 2 år og herefter hvert tredje år. Endvidere skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejde en PSUR uden for de faste terminer, hvis Lægemiddelstyrelsen kræver det.

Hvis indehaveren af godkendelsen får kendskab til alvorlige, uventede bivirkninger, skal dette indberettes straks og senest efter 15 dage dels til Lægemiddelstyrelsen, dels til myndigheden i det EU-land, der er referenceland (varetager sagsbehandlingen på alle EU-landes vegne), eller til EMEA. Da Omniscan® er et nationalt godkendt lægemiddel, skal bivirkninger set her i landet indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

5.1.3 Lægemiddelstyrelsens behandling af bivirkningsindberetninger

Lægemiddelstyrelsen fører et register over indberettede bivirkninger, jf. lægemiddellovens § 56, stk. 1. Registeret omtales normalt som Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase.

Lægemiddelstyrelsen skal ifølge bekendtgørelse om bivirkningsovervågning af lægemidler senest 15 dage efter modtagelsen af indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger, der er set i Danmark, videregive indberetningerne til EMEA, myndighederne i de øvrige EU- og EØS-lande samt indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Lægemiddelstyrelsen sammenholder de oplysninger vedrørende bivirkninger og eksponeringsreaktioner, som bliver indberettet, med foreliggende oplysninger om lægemiddelforbruget og en række andre forhold, som kan have betydning for vurderingen af fordele og ulemper ved lægemidlet.

Det fremgår udtrykkeligt af bemærkningerne til lægemiddelloven (lovforslag nr. L 189 om ændring af lov om lægemidler og lov om apoteksvirksomhed, 2002-03), at det er den enkelte virksomhed, der har det primære ansvar for de lægemidler, den bringer på markedet:

"Det er virksomhederne, der har ansvaret for sikkerheden af deres lægemidler, og samtlige bivirkningsindberetninger indgår i virksomhe-

dernes systematiske sikkerhedsvurdering af de enkelte produkter. Indberetningerne medtages i den periodiske sikkerhedsrapport, som alle indehavere af markedsføringstilladelser skal udarbejde og aflevere til Lægemedelstyrelsen med jævne mellemrum. I sikkerhedsrapporten skal virksomheden gennemgå og vurdere alle modtagne bivirkningsindberetninger (også fra andre lande) om de produkter, de markedsførere, og bl.a. sammenholde dem med forbruget og litteraturstudier. Hvis der konstateres alvorlige bivirkninger, skal virksomheden omgående underrette Lægemedelstyrelsen.

...

Bivirkningsindberetninger udgør et statistisk værktøj til brug for vurderingen af et lægemiddels sikkerhedsprofil. Lægemedelstyrelsen anvender indberetningerne som grundlag for den løbende vurdering af markedsførte produkter, men foretager ikke i anledning af den enkelte indberetning en vurdering af, om den eller de indberettede bivirkninger har en reel sammenhæng med de lægemidler, der anføres i indberetningsskemaet. En samlet vurdering af de indberettede bivirkninger foretages som nævnt i forbindelse med behandlingen af de periodiske sikkerhedsrapporter for markedsføringsindehavere.”

5.2. Toksikologi

De toksikologiske undersøgelser af Omniscan® (gadodiamid) blev udført for op imod 20 år siden. Der foreligger i alt 4 undersøgelser med gentagen dosering ved intravenøs indsprøjtning:

- Et 21-dages forsøg med rotter behandlet 3 gange pr. uge med 0, 0,1, 2 eller 5 mmol/kg (i alt 9 doser).
- Et 28-dages forsøg med rotter behandlet dagligt med 0, 0,01, 0,05 eller 0,25 mmol/kg (i alt 28 doser).
- Et 22-dages forsøg med aber behandlet 3 gange pr. uge med 0, 0,1 eller 5 mmol/kg (i alt 9 doser).
- Et 28-dages forsøg med aber behandlet dagligt med 0, 0,05, 0,25 eller 1,25 mmol/kg (i alt 28 behandlinger).

I begge rotteforsøg forekom der hudforandringer i form af hårtab, hudfortykkelse samt sår- og skorpedannelse hos nogle af de dyr, som fik den højeste dosis. Hverken virksomheden bag Omniscan® eller Sundhedsstyrelsen tillagde disse forandringer klinisk betydning i forbindelse med ansøgningen om godkendelse af produktet. Det kan skyldes flere faktorer:

- For det første forekom hudforandringerne kun hos rotter, der blev behandlet gentagne gange med doser over den fastsatte dosering på 0,1 mmol/kg legemsvægt.
- For det andet var der ingen hudforandringer hos aber, som biologisk står mennesket nærmere, end rotter gør.
- For det tredje forklarede ansøgeren i en ekspertrapport, at forandringerne skyldtes, at behandlingen medførte en forøget udskillelse af zink og dermed zinkmangel. Det er velkendt, at rotter reagerer på zinkmangel med hudforandringer.

Først for nylig har Bayer Schering fremlagt forsøgsresultater, der viser, at hudforandringer fremkaldt hos rotter ved behandling med gadodiamid 2,5 mmol/kg i 5 dage pr. uge i 4 uger (i alt 20 doser) er sammenlignelige med NSF hos mennesker, og at behandlingen medfører aflejring af gadolinium i huden - men ikke zinkmangel. Resultaterne blev præsenteret første gang på en offentlig høring arrangeret af FDA i 2007, men først publiceret i begyndelsen af 2008.

På baggrund heraf er det sandsynligt, at rotten er en relevant model for NSF. Det giver derfor mening at beregne sikkerhedsfaktoren for NSF baseret på de oprindelige data om rotter.

Den laveste kumulerede toksiske dosis var 7 mmol/kg. Den laveste kumulerede ikke-toksiske dosis var 1,4 mmol/kg. Når der tages højde for, at rotter har et højere stofskifte pr. kg legemsvægt end mennesker, kan det beregnes, der ikke kan forventes hudforandringer hos mennesker behandlet med i alt indtil 0,2 mmol/kg, mens hudforandringer kan forventes hos mennesker behandlet med doser svarende til 1 mmol/kg eller derover.

Gadodiamid udskilles uomdannet gennem nyrerne. Ved normal nyrefunktion er halveringstiden kort, nemlig 70-75 minutter hos raske mennesker. Hos patienter med stærkt reduceret nyrefunktion er halveringstiden mellem 13 og 89 timer, hos nyrepatienter i hæmodialyse mellem 2 og 3½ time, og hos patienter i ambulantlyt peritonealdialyse mellem 45 og 64 timer.

Organismens belastning med gadodiamid er ligefrem proportional med halveringstiden. Hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion kan belastningen derfor være op til 70 gange så stor som hos patienter med normal nyrefunktion, selv om de har fået samme dosis.

Den eventuelle sammenhæng mellem Omniscan® og udviklingen af NSF er undersøgt i et studie af 38 patienter med svær kronisk nyresygdom, hvoraf halvdelen havde udviklet NSF, mens resten ikke havde NSF og fungerede som kontrolgruppe. Studiet viste, at der var en statistisk signifikant

sammenhæng mellem den kumulerede dosis af Omniscan® og risikoen for NSF (0,41 mmol/kg hos patienter med NSF mod 0,31 mmol/kg hos patienter uden NSF). Der var ligeledes en statistisk signifikant sammenhæng mellem den kumulerede dosis og sværhedsgraden af NSF (0,49 mmol/kg hos patienter med svær NSF mod 0,33 mmol/kg hos patienter med lettere grader af NSF).

På Herlev Hospital, hvor der som nævnt nedenfor synes at være en markant overrepræsentation af tilfælde af NSF, var Omniscan® tilsyneladende i en årrække det eneste MR kontrastmiddel, der blev brugt til patienter med nyresvigt, og den normalt anvendte dosering var 0,3 mmol/kg (hvilket ifølge produktresumeeet for Omniscan® er den maksimale dosis). Dette fremgår af to artikler publiceret i 2007 og 2008 med bl.a. Henrik Thomsen og Peter Marckmann som forfattere (bilag 13 og 14). Den højeste kumulerede dosis angives at have været 1 mmol/kg, hvilket svarer til 3 skanninger pr. patient.

I bilag 15 er ovenstående betragtninger gengivet mere detaljeret med flere mellemregninger og angivelse af referencer til publicerede artikler.

5.3. Kendte bivirkninger ved Omniscan®

De i dag kendte bivirkninger ved Omniscan® fremgår af punkt 4.8 i produktresumeeet, jf. bilag 11:

"Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, kortvarigt ændret smagssans. Anafylaktoide reaktioner forekommer. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

Tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF) har været rapporteret med Omniscan®.

Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Diarré, dyspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, bryst smerter".

Omtalen af NSF blev indsat i produktresumeeet den 5. februar 2007, jf. afsnit 4.2.7.

5.4. NSF (nefrogen systemisk fibrose)

NSF er kendetegnet ved bindevævsdannelse (fibrose) i huden og indre organer.

Sygdomsbilledet blev observeret første gang i 1997 i USA. Den første beskrivelse af sygdommen blev publiceret i det lægevidenskabelige tidsskrift The Lancet i 2000.

Tidligere blev sygdommen kaldt nefrogen fibroserende dermopati (NFD), fordi man troede, at bindevævsdannelsen kun fandt sted i huden. Siden viste det sig, at der også sker bindevævsdannelse i indre organer. Derfor gik man over til at bruge betegnelsen nefrogen systemisk fibrose.

NSF er kun blevet set hos patienter med nedsat nyrefunktion. De fleste MR-kontrastmidler, der indeholder gadolinium, udskilles næsten udelukkende via nyrerne. Derfor sker udskillelsen af gadolinium væsentligt langsommere hos personer med nedsat nyrefunktion end hos andre.

Hos patienter med NSF bliver huden ru, hård og misfarvet. Ved udtalt bindevævsdannelse kan bevægeligheden i leddene blive nedsat, hvilket fx kan føre til, at patienten mister evnen til at gå.

Siden diagnosen NSF blev stillet første gang er en lang række mulige årsagsfaktorer blevet foreslået og har været omtalt i litteraturen.

5.5. Publicerede artikler og teorier om NSF og gadolinium

Den første videnskabelige artikel, der beskrev et tidsmæssigt sammenfald mellem NSF og forudgående brug af et gadoliniumholdigt MR-kontrastmiddel (Omniscan®), blev publiceret i januar 2006 og omhandlede 5 patienter fra et dialysecenter i Østrig. Blandt 9 nyrepatienter, der var blevet undersøgt med Omniscan®, udviklede 5 patienter NSF i løbet af 2 – 4 uger. De 5 patienter, der udviklede NSF, havde (til forskel fra de 4 øvrige) abnorme pH-værdier i blodet (metabolisk acidose) på tidspunktet for MR-skanningen. Endvidere havde de 5 patienter med NSF gennemsnitligt været i dialysebehandling i længere tid forud for MR-scanningen end de 4 andre.

I august 2006 offentliggjorde Peter Marckmann, Henrik Thomsen m.fl. resultatet af en retrospektiv undersøgelse af journalmateriale på nyremedicinsk afdeling på Herlev Hospital (bilag 16). I perioden august 2005 til maj 2006 blev der identificeret 13 patienter, der havde været undersøgt med Omniscan®, før de udviklede NSF. Der var blevet anvendt mellem 9 og 25 mmol gadodiamid – den form for gadolinium, der er i Omniscan® – pr. patient (i gennemsnit 18,5 mmol). Syv af patienterne udviklede NSF i svær grad. En patient døde. 6 af de 13 patienter havde tidligere fået gadodiamid i en mængde på op til 25 mmol uden at have udviklet NSF. Undersøgelsen viste ikke nogen relation mellem NSF og pH-værdier i blodet.

I løbet af 2006 blev der i videnskabelige kredse på baggrund af dels de gadoliniumholdige MR-kontrastmidlers fysisk-kemiske egenskaber og molekylære struktur, dels kliniske og prækliniske fund, fremsat en række hypoteser om, hvorfor og hvordan eksponering for gadolinium kan føre til udvikling af NSF.

I MR-kontrastmidlerne er gadolinium indkapslet, således at gadolinium ikke kommer i direkte kontakt med væv. En hypotese er, at gadoliniumioner så at sige udveksles med andre ioner, fx zink- eller kobberioner, der findes naturligt i kroppen (*transmetallation*), og at der er særlig stor risiko for, at det sker ved brug af Omniscan®, fordi dette produkt er mindre "stabilt" – eller mere korrekt: har en lavere komplekskonstant – end de øvrige produkter. Det betyder, at der er en højere koncentration af frie gadoliniumioner i Omniscan®, formentlig pga. en særlig molekylær struktur og specielle fysisk-kemiske egenskaber. To andre produkter, som i starten af 2007 også er blevet forbundet med NSF, Magnevist® og Optimark®, har begge en molekylær struktur og fysisk-kemiske egenskaber, der ligger relativt tæt på Omniscan®'s.

En anden hypotese er, at gadolinium – efter frigivelse som følge af *transmetallation* - bliver aflejret i huden.

En tredje hypotese er, at denne aflejring fremkalder bindevævsdannelse ved aktivering af en bestemt celletype (fibrocyt), der dannes i og udgår fra knoglemarven.

5.6. Bivirkningsindberetninger

Lægemiddelstyrelsen har pr. 29. februar 2008 modtaget 36 indberetninger med bivirkningsdiagnosen NSF. 35 af dem vedrører Omniscan®. Tids- og afsendermæssigt er indberetningerne fordelt således:

- 2006: 28 indberetninger, heraf 27 fra Herlev Hospital og en fra Holstebro Sygehus. En af indberetningerne fra Herlev Hospital var blevet indsendt en gang før, allerede i 2002, men på dette tidspunkt var bivirkningsdiagnosen ikke angivet som NSF, men som muskelsmerter.
- 2007: 7 indberetninger, heraf 5 fra Herlev Hospital, 1 fra Hillerød Sygehus og 1 uoplyst.
- 2008: 1 fra Herlev Hospital.

For 23 af de 35 indberetninger, der vedrører Omniscan®, kan tidspunkterne for undersøgelse, bivirkningens indtræden og indberetningen til Lægemiddelstyrelsen fastslås. Sammenhængen mellem disse tidspunkter fremgår af tabel 1.

Pr. 1. juli 2003 fik danske læger pligt til at indberette alle alvorlige, uventede bivirkninger. Som det fremgår af tabellen, er bivirkningerne ved Omniscan® blevet indberettet længe efter, de indtrådte. Det kan både hænge sammen med en eller flere af de generelle årsager til fraværet af bivirkningsindberetninger, som er omtalt i afsnit 5.1.1, og med at de tidligste symptomer på NSF er uspecifikke og vanskelige at adskille fra en kronisk nyresyg patients mange andre symptomer.

Tablet 1. Bivirkningsindberetninger vedrørende Omniscan® og NSF

Indberetning til Lægemiddelstyrelsen	Undersøgelsesdato	Bivirkning indtrådt	Dage fra bivirkning til indberetning	Indberetter
30-03-2006	15-07-2005	10-09-2005	201	Herlev Sygehus
30-03-2006	01-12-2004	01-09-2005	210	Herlev Sygehus
30-03-2006	29-06-2004	01-09-2004	575	Herlev Sygehus
30-03-2006	05-12-2003	26-12-2003	825	Herlev Sygehus
30-03-2006	08-01-2002	07-02-2002	1512	Herlev Sygehus
30-03-2006	24-01-2006	01-02-2006	57	Herlev Sygehus
30-03-2006	11-04-2005	11-05-2005	323	Herlev Sygehus
30-03-2006	24-06-2005	03-08-2005	239	Herlev Sygehus
30-03-2006	15-04-2005	22-04-2005	342	Herlev Sygehus
30-03-2006	22-10-2004	02-12-2004	483	Herlev Sygehus
30-03-2006	16-12-2002	16-01-2003	1169	Herlev Sygehus
30-03-2006	17-08-2005	17-11-2005	133	Herlev Sygehus
30-03-2006	14-09-2005	14-11-2005	136	Herlev Sygehus
04-05-2006	18-01-2006	24-01-2006	100	Herlev Sygehus
10-05-2006	01-12-2005	19-12-2005	142	GE Healthcare
10-05-2006	08-08-2003	14-08-2003	1000	GE Healthcare
28-07-2006	18-09-2002	25-09-2002	1402	Herlev Sygehus
28-07-2006	01-12-2005	22-12-2005	218	Herlev Sygehus
10-11-2006	16-08-2005	07-09-2005	429	Holstebro Sygehus
12-01-2007	15-04-2003	19-04-2003	1364	Herlev Sygehus
12-01-2007	21-12-2005	22-12-2005	386	Herlev Sygehus
30-10-2007	30-11-2005	02-12-2005	697	Herlev Sygehus
27-02-2008	15-03-2006	15-03-2006	714	Herlev Sygehus

5.6.1. Fordeling af de danske bivirkningsindberetninger

Som det fremgår ovenfor, stammer langt hovedparten af indberetningerne vedrørende NSF og Omniscan® fra Herlev Hospital. Ophobningen af tilfælde af NSF på dette sygehus kan skyldes sammensætningen af patientgrundlaget og antallet af undersøgelser. Der er imidlertid en sådan overrepræsentation af indberettede tilfælde fra netop Herlev Hospital, at det er nærliggende at overveje andre faktorer.

I forlængelse af afsnit 5.2 om toksikologi må det fremhæves, at Herlev Hospital i en årrække tilsyneladende fulgte den praksis at bruge Omniscan®

til alle patienter med nyresvigt i den maksimale dosis og i nogle tilfælde ved mere end en lejlighed, selv om mange af patienterne udskilte stoffet overordentlig langsomt.

På Herlev Hospital blev MR-kontrastundersøgelse endvidere i en periode rutinemæssigt anvendt til patienter med terminalt nyresvigt. En øget anvendelse af undersøgelsesmetoden kan vel have medvirket til øget forekomst af NSF på netop her.

Endelig fremgår det af afsnit 9, at forbruget af Omniscan® på Herlev Hospital igennem de seneste 10 år har været højere end på andre sygehuse.

Ifølge Lægemiddelstyrelsens oplysninger har der på Skejby Sygehus været udført omkring 7.000 MR-skanninger inden for de seneste 12 år, heraf ca. 500 af nyrepatienter med vekslende grader af nyrefunktionsnedsættelse. Ved undersøgelserne er der blevet anvendt 3 forskellige gadoliniumholdige kontrastmidler, herunder Omniscan®, og som udgangspunkt en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt (dog noget mere ved MR-angiografi, dvs. undersøgelse af blodkar). Nyrepatienter er kun undtagelsesvist blevet undersøgt mere end en gang.

I en retrospektiv undersøgelse af mulige NSF-patienter fra de nyremedicinske afdelinger i Østjylland (Århus, Randers og Horsens) var det kun muligt at identificere én patient med NSF.

5.6.2. EMEA – Den europæiske bivirkningsdatabase

Den 11. marts 2008 var der registreret 256 indberetninger i Den europæiske bivirkningsdatabase om NSF i forbindelse med brug af MR-kontrastmidler med gadolinium.

De fleste indberetninger vedrører Omniscan®, næstflest Magnevist®. Begge disse produkter anses i dag for at være behæftet med høj risiko for udvikling af NSF. Der er 6 indberetninger vedrørende Optimark® (høj risiko, indberetningerne fordeler sig på 5 fra USA og 1 fra Brasilien) og 1 vedrørende Prohance® (mellem risiko).

De øvrige 48 rapporter omhandler brug af 2 eller flere kontrastmidler til samme patient. Fordelingen af indberetningerne på produkter fremgår af tabel 2.

Tabel 2. Indberetninger om NSF i Den europæiske bivirkningsdatabase (11. marts 2008)

Kontrastmidler med gadolinium	Antal
Omniscan®	120
Magnevist®	81
Omniscan® + Magnevist®	19
Omniscan® + Magnevist® + et eller flere andre	8
Omniscan® + et eller flere andre (ikke Magnevist®)	11
Magnevist® + et eller flere andre (ikke Omniscan®)	7
Et eller flere produkter (hverken Omniscan® eller Magnevist®)	10
I alt	256

Den første indberetning blev modtaget i december 2004 og var fra USA. Frem til 27. april 2006 kom der yderligere 13 indberetninger, heraf 9 fra Danmark og 3 fra Østrig. Pr. 1. februar 2007 var der registreret 112 indberetninger, heraf 63 fra USA, 30 fra Danmark, 12 fra Tyskland og 3 fra Østrig. Fordelingen pr. 11. marts 2008 fremgår af tabel 3.

Tabel 3. Indberetninger om NSF i Den europæiske bivirkningsdatabase fordelt på lande (11. marts 2008)

Land	Antal rapporter
USA	143
EU-landene	94
Schweiz	8
Canada	2
Norge	2
Japan	2
Singapore	2
Brasilien	1
Taiwan	1
Uoplyst	1
Total	256

5.7. Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen til et lægemiddel skal føre detaljerede fortegnelser over alle bivirkninger, som virksomheden med rimelighed må formodes at have kendskab til, uanset hvor i verden bivirkningerne har vist sig. Fortegnelserne skal forelægges for Lægemiddelstyrelsen i form af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR).

PSUR'erne skal indsendes til Lægemiddelstyrelsen på nærmere fastsatte tidspunkter. Endvidere skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejde en PSUR uden for de faste terminer, hvis Lægemiddelstyrelsen beder om det.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget i alt 18 PSUR'er vedrørende Omniscan®, siden produktet blev godkendt i Danmark i 1994. I det følgende omtales kort de 3 rapporter, der indkom omkring det tidspunkt, hvor Omniscan® blev kædet sammen med NSF. Endvidere vurderes indholdet af alle de PSUR'er, der er blevet lavet frem til starten af 2006, i lyset af den nuværende viden om sammenhængen mellem Omniscan® og NSF.

5.7.1. PSUR – 1. februar 2005 til 31. januar 2006

Det fremgår af den PSUR, der blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan® for perioden 1. februar 2005 til 31. januar 2006 – dvs. umiddelbart før sammenhængen mellem Omniscan® og NSF blev kendt – at produktet var markedsført i 93 lande, og skønsmæssigt 31,6 mio. patienter var blevet undersøgt med produktet.

I den periode, PSUR'en omhandler, indkom der 205 bivirkningsindberetninger fordelt på 29 alvorlige bivirkninger og 176 ikke alvorlige. Ud af de alvorlige bivirkninger var 8 ukendte, dvs. ikke omtalt i produktresumet.

Siden 1991 havde indehaveren af markedsføringstilladelsen modtaget i alt 84 indberetninger om alvorlige, ukendte bivirkninger fordelt på 69 patienter. Kun 2 af disse tilfælde er relevante i nærværende sammenhæng, da de kunne indikere NSF, jf. punkt 5.7.4.

5.7.2. PSUR – 1. februar til 15. maj 2006

Ifølge PSUR'en for perioden 1. februar til 15. maj 2006 var Omniscan® markedsført i 94 lande, og skønsmæssigt 33,4 mio. patienter var blevet undersøgt med produktet.

I perioden modtog indehaveren af markedsføringstilladelsen 81 bivirkningsindberetninger fordelt på 24 alvorlige og 57 ikke alvorlige.

Da PSUR'en blev indsendt til Lægemiddelstyrelsen, havde indehaveren af markedsføringstilladelsen kendskab til 26 indberetninger om NSF (eller NFD som sygdommen tidligere blev kaldt): 20 fra Danmark, 5 fra Østrig og 1 fra USA.

5.7.3. PSUR – 16. maj 2006 til 31. januar 2007

Ifølge PSUR'en for perioden 16. maj 2006 til 31. januar 2007 var Omniscan® markedsført i 95 lande, og skønsmæssigt 37,4 mio. patienter var blevet undersøgt med produktet.

I denne periode modtog indehaveren af markedsføringstilladelsen 241 bivirkningsindberetninger fordelt på 94 alvorlige og 147 ikke alvorlige.

Da PSUR'en blev indsendt havde indehaveren af markedsføringstilladelsen kendskab til i alt 116 indberetninger om NSF.

5.7.4. Vurdering af PSUR'er frem til starten af 2006

Omniscan® blev kædet sammen med NSF i foråret 2006.

Lægemiddelstyrelsen har gennemgået alle PSUR'er for Omniscan® frem til dette tidspunkt. Der er ikke i disse PSUR'er fundet holdepunkter for, at indberetninger, der kunne have ledt til en tidligere erkendelse af sammenhængen, er blevet overset.

Mere end 30 mio. patienter var i foråret 2006 blevet undersøgt med Omniscan®, og frem til 31. januar 2006 forelå der kun 2 indberetninger, der vedrører – eller måske vedrører – NSF: Den ene var fra 2002, men blev oprindeligt indberettet som muskelsmerter og først i 2006 omklassificeret til NSF. De er uafklaret, om den anden vedrører NSF, , men det kan ikke udelukkes.

6. Hændelsesforløb 2006-2008

6.1. Indberetninger fra Herlev Hospital, marts-maj 2006

Lægemiddelstyrelsen blev den 16. marts 2006 kontaktet af Peter Marckmann fra nyremedicinsk afdeling på Herlev Hospital vedrørende en mistanke om, at i alt 20 af hospitalets patienter med stærkt nedsat nyrefunktion havde fået bivirkninger i form af NSF efter MR-scanning med kontrastmidlet Omniscan®.

Lægemiddelstyrelsen informerede Peter Marckmann om lægers pligt og adgang til at indberette bivirkninger og opfordrede ham til straks at indberette bivirkningerne. Den 30. marts 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen 15 bivirkningsindberetninger fra Peter Marckmann.

Efter en indledende vurdering i Lægemiddelstyrelsen blev indberetningerne – i overensstemmelse med gældende lovgivning – i april 2006 sendt videre dels til indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan®, dels til EMEA og WHO.

Den 4. maj 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen endnu en bivirkningsindberetning fra Herlev Hospital og den 10. maj yderligere 4 indberetninger vedrørende patienter på Herlev Hospital, men indsendt af GE Healthcare.

6.2. Kontakt til virksomheder og andre landes myndigheder, maj 2006

Lægemiddelstyrelsen indkaldte indehaveren af markedsføringstilladelsen til et møde om sagen den 11. maj 2006. På dette tidspunkt var der i hele EU kendskab til 25 tilfælde, hvor NSF var mistænkt som bivirkning ved Omniscan®: Dels de 20 ovennævnte tilfælde i Danmark, dels 5 tilfælde i Østrig. På mødet pålagde Lægemiddelstyrelsen GE Healthcare at udarbejde en sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) vedrørende Omniscan® senest den 2. juni 2006.

Ligeledes den 11. maj 2006 orienterede Lægemiddelstyrelsen myndighederne i de øvrige EU-lande om sagen og udbad sig oplysninger om eventuelle bivirkningsindberetninger om NSF i landenes bivirkningsdatabaser. Endvidere indbragte Lægemiddelstyrelsen sagen for EU's Bivirkningskomité.

Den 24. maj 2006 bad Lægemiddelstyrelsen de øvrige virksomheder, der markedsførte MR-kontrastmidler med gadolinium i Danmark, om en periodisk sikkerhedsopdateringsrapport for deres respektive produkter.

6.3. Offentliggørelse af mistanke om bivirkninger ved Omniscan®, maj 2006

Den 29. maj 2006 advarede Lægemiddelstyrelsen – som den første myndighed i EU – offentligheden om mistanken om, at der kunne være alvorlige bivirkninger i forbindelse med brug af Omniscan® til nyrepatienter. I advarslen, der i overensstemmelse med normal praksis blev publiceret på Lægemiddelstyrelsens netsted på internettet, står der bl.a.:

"Lægemiddelstyrelsen har besluttet at undersøge sikkerheden ved anvendelse af MR-kontrastmidlet Omniscan®, der indeholder gadolinium. Det sker efter, at læger i Danmark har rejst mistanke om, at Omniscan® kan forårsage bivirkninger, som man ikke hidtil har været opmærksom på.

De mistænkte bivirkninger er tiltagende dannelse af bindevæv i huden, der fortykkes og bliver ru og hård. Tilstanden, der betegnes "nefrogen fibroserende dermopati" eller "nefrogen systemisk fibrose", er kun observeret hos patienter med en betydelig nedsat nyrefunktion."

Advarslen findes som bilag 17.

Lægemiddelstyrelsen var på dette tidspunkt også i kontakt med de amerikanske lægemiddelmyndigheder (FDA), der udsendte en advarsel den efterfølgende måned.

6.4. EU's Bivirkningskomité, juni 2006

I juni 2006 blev sagen første gang drøftet i EU's Bivirkningskomité. På dette tidspunkt var der i EU kendskab til de ovennævnte 25 tilfælde af NSF som mulig bivirkning ved Omniscan® (20 fra Danmark og 5 fra Østrig).

Bivirkningskomiteen havde endvidere kendskab til et register i USA med oplysninger om ca. 200 mulige tilfælde af NSF indsamlet på verdensplan. En usikkerhed ved dette register var dog, at der ikke var konsensus om, hvilke kriterier der skulle være opfyldt, for at man kunne bruge diagnosen NSF. Der var heller ikke i alle tilfælde sikre oplysninger om, hvilket kontrastmiddel patienterne havde fået, hvilken dosis der var anvendt, og om en patient eventuelt kunne have fået flere forskellige kontrastmidler.

Sammenholdt med oplysningerne om det samlede forbrug af Omniscan® – 30 mio. patienter (på verdensplan) var på dette tidspunkt blevet undersøgt med produktet – forekom antallet af bivirkningsindberetninger ikke foruro-ligende. Det var endvidere påfaldende, at der kun forelå indberetninger fra 2 sygehuse i EU, selvom Omniscan® var blevet anvendt på en lang række sygehuse rundt omkring i EU i en årrække.

På mødet var det den almindelige opfattelse, at det var meget lidt sandsynligt, at der var en sammenhæng mellem Omniscan®/gadolinium og NSF. Og det forekom endnu mindre sandsynligt, at en eventuel sammenhæng kun skulle være til stede for et enkelt af de i alt 8 kontrastmidler med gadolinium, som var på markedet i EU.

Der var desuagtet enighed om, at der på grund af bivirkningernes karakter var behov for en nærmere undersøgelse. Undersøgelsen skulle omfatte alle kontrastmidler med gadolinium, og den skulle dels be- eller afkræfte mistanken til Omniscan®, dels afklare om der var forskelle med hensyn til risiko mellem Omniscan® og de øvrige MR-kontrastmidler med gadolinium.

Der var enighed i Bivirkningskomiteen om, at der ikke på det foreliggende grundlag var belæg for et indgreb over for Omniscan® i form af fx ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af godkendelsen.

6.5. Opfølgning over for GE Healthcare, september-oktober 2006

Den 20. september 2006 havde Lægemiddelstyrelsen endnu et møde med GE Healthcare, der på dette tidspunkt havde kendskab til 48 tilfælde af NSF, og som var i færd med at følge op på forlydender om yderligere tilfælde.

GE Healthcare oplyste på mødet, at der var udsendt breve til lægerne i flere lande, herunder Danmark. Virksomhedens brev til de danske læger blev udsendt den 4. august 2006. Brevet findes som bilag 18. Det er normal praksis, at en virksomhed udsender sådanne breve til lægerne (*Dear doctor letter*), når der fremkommer væsentlige nye oplysninger om risici eller bivirkninger ved et lægemiddel.

GE Healthcare oplyste endvidere, at Peter Marckmann fra Herlev Hospitals nyremedicinske afdeling kort forinden havde meddelt, at hospitalet ikke ønskede at samarbejde med virksomheden om en undersøgelse til yderligere afklaring af sammenhængen mellem Omniscan® og NSF.

Det blev aftalt, at GE Healthcare skulle indsende et forslag til tekst til produktresumeeet om risici forbundet med brug af kontrastmidler med gadolinium til patienter med nedsat nyrefunktion.

Referat fra mødet findes som bilag 19.

Den 23. oktober 2006 indsendte GE Healthcare et forslag til tilføjelse til afsnittet om særlige advarsler og forsigtighedsregler i alle gadoliniumholdige kontrastmidlers produktresumé, såkaldt *class-labelling*:

“Cases of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy/Nephrogenic Systemic Fibrosis (NFD/NSF) have been reported in association with the use of gadolinium-based contrast agents in patients with severe renal impairment. Gadolinium-based contrast agents should be used cautiously in patients with severe renal impairment (eGFR <15-20 mL/min) only if the benefits clearly outweigh the risks.”

I dansk oversættelse lavet til denne redegørelse:

Der er blevet rapporteret om tilfælde af nefrogen fibroserende dermati/nefrogen systemisk fibrose (NFD/NSF) i forbindelse med brug af gadoliniumholdige kontrastmidler til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Gadoliniumholdige kontrastmidler bør anvendes med forsigtighed til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR <15-20 ml/min.) og kun hvis fordelene ved at bruge kontrastmidlet klart opvejer risiciene.

GE Healthcare var kun indstillet på at indføre advarslen i produktresumeeet for Omniscan®, hvis myndighederne stillede samme krav til alle øvrige kontrastmidler med gadolinium. Det var der imidlertid intet belæg for.

6.6. Bivirkningsrådet, september 2006

På et møde i Bivirkningsrådet den 27. september 2006 orienterede Lægemiddelstyrelsen om Omniscan, herunder at det ikke var dokumenteret, at forekomsten af NSF hos nyrepatienter, der var blevet undersøgt med Omniscan®, skyldtes kontrastmidlet, men at bivirkningsrapporterne havde udløst behov for yderligere undersøgelser.

Lægemiddelstyrelsen gav på mødet udtryk for, at det kunne være problematisk, hvis radiologer på det foreliggende grundlag frarådede brug af Omniscan® til nyrepatienter. Endvidere blev det konstateret, at læger generelt ikke har kendskab til, hvornår og hvordan bivirkninger indberettes.

6.7. Workshop på Skejby Sygehus, oktober 2006

Den 24. oktober 2006 afholdt MR-Centret på Skejby Sygehus en workshop med henblik på information og videndeling om NSF-situationen i Vestdanmark. Blandt deltagerne var Peter Marckmann, GE Healthcare, Bayer Schering Pharma (indehaver af markedsføringstilladelsen til kontrastmidlet Magnevist®) og Lægemiddelstyrelsen.

Det fremgik tydeligt på mødet, at lægerne fra nyremedicinsk afdeling på Skejby Sygehus anså det for usandsynligt, at der generelt var en sammenhæng mellem gadolinium og NSF, idet de – trods udbredt brug af Omniscan® og andre kontrastmidler med gadolinium – ikke havde set et eneste tilfælde af NSF. Lægerne fra Skejby Sygehus formodede, at særlige forhold på Herlev Hospital måtte spille ind. Ligeledes genkendte overlæge Hans Erik Hansen fra Skejby Sygehus ikke de alarmerende udmeldinger, som var kommet få måneder forinden fra Herlev Hospital.

Efter workshoppen publicerede Skejby Sygehus den 31. oktober 2006 en artikel på Sundhed.dk om "MR skanning med kontraststof til svært nyresyge patienter". Heraf fremgår det bl.a.:

"Danske radiologiske afdelinger, herunder den på Skejby Sygehus, tog konsekvensen af de nye oplysninger og lavede en ændring af praksis, bl.a. ved henvisning af svært nyreskadede patienter til andre modaliteter eller brug af alternative gadolinium-holdige kontraststoffer. Desuden er der foretaget undersøgelser hos en lang række lignende radiologiske MR centre og nefrologiske afdelinger, men det er dog påfaldende, at lignende tilfælde af NSF endnu ikke har kunnet dokumenteres ved andre danske sygehuse. Ved Skejby Sygehus har man i en årrække behandlet den samme patientgruppe som Herlev Sygehus med samme kontraststoffer uden at man har kunnet påvise ét eneste tilfælde af NSF. Dette forhold er et meget godt udgangspunkt for de videre undersøgelser med tanke på at finde årsagsforholdene ved NSF."

Artiklen fra Sundhed.dk findes som bilag 20.

6.8. EU's Bivirkningskomité, november 2006

Resultatet af Bivirkningskomiteens undersøgelse, der primært byggede på sikkerhedsopdateringsrapporter vedrørende de kontrastmidler med gadolinium, som var på markedet i EU, forelå i november 2006.

Bortset fra nogle få tilfælde, hvor NSF muligvis var en bivirkning ved produktet Magnevist®, var mistanken koncentreret om Omniscan®. Der forelå i alt 48 indberetninger om NSF som bivirkning ved Omniscan®, mens yderligere 40 indberetninger var under vurdering.

Bivirkningskomiteen besluttede at søge ekspertrådgivning med henblik på at få belyst, om fysisk-kemiske egenskaber eller stabilitetsforhold ved gadoliniumholdige kontrastmidler kunne forklare forekomsten af NSF, herunder forskelle mellem produkterne og sammenhængen mellem disse forskelle og forekomsten af bivirkningsindberetninger.

6.9. EU's Bivirkningskomité, januar 2007

På et møde den 22. januar 2007 vurderede Bivirkningskomiteen de oplysninger om NSF og gadolinium, som var tilgængelige på dette tidspunkt. Henrik Thomsen var inviteret med til mødet som ekspert på området.

Der var ifølge Henrik Thomsen i alt beskrevet 55 tilfælde af NSF efter brug af Omniscan® i den videnskabelige litteratur, heraf 13 fra Danmark, 5 fra Østrig, 2 fra Belgien og 35 fra USA. Herudover var der kun kendskab til nogle få tilfælde i tilknytning til et par andre produkter, nemlig Magnevist® og Optimark®.

Ud over de undersøgelser, der er omtalt i afsnit 5, havde Bivirkningskomiteen på mødet kendskab til en, på daværende tidspunkt, endnu ikke offentliggjort undersøgelse. (Den blev offentliggjort senere i 2007). Undersøgelsen viste, at blandt 301 dialysepatienter, der havde fået Omniscan®, var der 12 tilfælde af NSF. Til sammenligning var der ingen tilfælde af NSF blandt 258 dialysepatienter, der ikke havde fået Omniscan®. Undersøgelsen viste også, at risikoen var signifikant højere ved brug af en dosis på 0,2 mmol/kg legemsvægt end ved brug af 0,1 mmol/kg.

På baggrund af det foreliggende materiale, herunder bivirkningsindberetninger, publicerede og ikke publicerede undersøgelser, ekspertvurderinger osv. tegnede der sig et billede af en klar sammenhæng mellem anvendelse af Omniscan® og forekomst af NSF. Der forelå endvidere en plausibel videnskabeligt begrundet forklaring på, hvorfor der var en sådan sammen-

hæng, stykket sammen af hypoteser om transmetallation, aflejring af gadolinium i huden og stimulering af bindevævsdannelse, jf. afsnit 5.2 og 5.5.

Bivirkningskomiteen traf beslutning om at fraråde brug af Omniscan® til personer med nedsat nyrefunktion. I februar 2007 ændrede Lægemiddelstyrelsen produktinformationen for Omniscan® i overensstemmelse hermed, jf. afsnit 4.2.7.

For alle øvrige kontrastmidler med gadolinium besluttede Bivirkningskomiteen, at det skulle fremgå af produktinformationen, at der skal udvises forsigtighed ved brug af lægemidlerne til nyrepatienter. Også denne anbefaling indarbejdede Lægemiddelstyrelsen straks i de danske produktresuméer for de nationalt godkendte produkter (Dotarem®: 28. februar 2007, Prohance®: 7. marts 2007 og Magnevist®: 7. marts 2007).

De øvrige gadoliniumholdige kontrastmidler er enten godkendt i den gensidige anerkendelsesprocedure eller centralt godkendt. Her har henholdsvis referencelandet eller EMEA indarbejdet ændringerne i produktinformationen.

6.10. Nye anbefalinger, februar 2007

Som opfølgning på EU's Bivirkningskomité's vurderinger og anbefalinger og den umiddelbart derefter foretagne ændring af produktinformationen om Omniscan®, udsendte Lægemiddelstyrelsen den 7. februar 2007 nye anbefalinger for brug af MR-kontrastmidler til nyrepatienter.

Det fremgår bl.a. af anbefalingerne, at Omniscan® ikke bør bruges til patienter med alvorligt nyresvigt, og at børn op til 1 år kun efter nøje vurdering bør undersøges med Omniscan®.

Anbefalingerne, der blev publiceret på Lægemiddelstyrelsens netsted på internettet, findes i bilag 21.

6.11. Det videre forløb – februar 2007 til marts 2008

6.11.1. NSF hos personer med moderat nedsat nyrefunktion

På møde i EU's Bivirkningskomité den 19.-21. februar 2007 blev det besluttet, at produktresumeeet for Omniscan® skulle tilføjes en advarsel om, at der er set tilfælde af NSF hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den præcise formulering blev efterfølgende fastsat af de svenske lægemid-

delmyndigheder. Produktresumet blev ændret i overensstemmelse hermed den 28. juni 2007, jf. afsnit 4.2.7.

6.11.2 Magnevist® og andre kontrastmidler med gadolinium

I marts 2007 fremkom der nye oplysninger om kontrastmidlet Magnevist®. Der var blevet identificeret 42 tilfælde af NSF hos patienter, der var blevet undersøgt med Magnevist®, dels offentliggjort i et såkaldt abstract i 2006, dels indkommet som bivirkningsindberetninger (ikke fra Danmark). Dette stemmer godt overens med, at Magnevist® med hensyn til fysisk-kemiske egenskaber og struktur ligner Omniscan®. Prækliniske undersøgelser havde dog ikke påvist forekomst af NSF-lignende hudforandringer hos rotter efter indgift af Magnevist® – i modsætning til efter indgift af Omniscan®.

EU's Bivirkningskomité traf på denne baggrund på møde den 19. marts 2007 beslutning om at fraråde brug af Magnevist® til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Det blev endvidere besluttet, at indehaverne af markedsføringstilladelserne til øvrige lineære gadoliniumholdige MR-kontrastmidler (Multihance®, Primovist® og Vasovist®) skulle indsende en begrundelse for, hvorfor en tilsvarende kontraindikation ikke også skulle indføres for disse produkter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen til Magnevist®, Bayer Schering Pharma, afviste i april 2007 tilføjelsen af en kontraindikation vedrørende brug til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Virksomheden begrundede dette med, at risikoen for NSF var relateret til anvendelse af doser, der var højere, end hvad der var godkendt (fremgik af produktresumet) for Magnevist®.

6.11.3. Gadolinium og transmetallation

På møde den 21.-23. maj 2007 vurderede EU's Bivirkningskomité en helt ny undersøgelse, der – med fokus på processen *transmetallation* – sammenlignede de fysisk-kemiske egenskaber ved 6 gadoliniumholdige MR-kontrastmidler: Omniscan®, Magnevist® og Multihance® (lineære) samt Dotarem®, Prohance® og Gadovist® (cykliske).

Undersøgelsen viste, at *transmetallation* skete hurtigst og forekom mest udbredt efter brug af Omniscan® og næsthurtigst efter brug af Magnevist®. Multihance® undergik en betydeligt langsommere og mindre udbredt *transmetallation*. Til forskel herfra var de tre cykliske produkter særdeles stabile, dvs. havde særlig langsom udbytning af gadoliniumioner.

Der forelå hermed yderligere materiale, der bestyrkede sammenhængen mellem Magnevist® og NSF.

Bivirkningskomiteen fastholdt beslutningen om, at der skulle indføres en kontraindikation i produktresumeeet for Magnevist®. Ordlyden forelå i juni 2007 og blev tilføjet produktresumeeet den 22. januar 2008.

6.11.4. Kontraindikation for lineære kontrastmidler med gadolinium

På baggrund af den samlede viden, der var bragt til veje, besluttede EU's Bivirkningskomité på møde den 23.-25. juni 2007, at produktresumeeerne for de øvrige lineære, gadoliniumholdige MR-kontrastmidler, Multihance®, Vasovist® og Primovist®, burde have tilføjet en kontraindikation vedrørende patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne til Multihance®, Vasovist® og Primovist® afviste imidlertid at tilføje kontraindikationen til deres produktresumeeer.

Bivirkningskomiteen besluttede herefter at konsultere EMEA's Scientific Advice Group for Diagnostics, der på møde den 3. december 2007 vurderede en række konkrete spørgsmål. På mødet deltog repræsentanter for EU's Komité for lægemidler til mennesker (CHMP) og Bivirkningskomiteen samt eksterne eksperter, heriblandt Henrik Thomsen.

EMEA's Scientific Advice Group for Diagnostics konkluderede bl.a.:

- Gadoliniumholdige kontrastmidler kan inddeles i 3 risikogrupper med hensyn til NSF:
 - Høj risiko: Omniscan® og Magnevist®.
 - Mellem risiko: Multihance®, Vasovist® og Primovist®.
 - Lav risiko: Dotarem®, Prohance® og Gadovist®.
- De cykliske produkter, dvs. de tre produkter med lav risiko, kan anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, når MR-scanning oplagt er den bedste undersøgelsesmetode.
- Det kan ikke anbefales at kontraindicere brug af alle MR-kontrastmidler med gadolinium til nyrepatienter, da der i visse tilfælde ikke er nogen alternativer.
- Ordlyden i produktresumeeerne for Multihance®, Vasovist® og Primovist® (mellem risiko) er tilstrækkelig. Der er ikke grund til at indføre en kontraindikation. De allerede foretagne ændringer af produktresumeeerne er relevante.
- Der er behov for yderligere undersøgelser på visse områder, fx af langtidseffekter ved brug af gadolinium, herunder den eventuelle risiko i

forbindelse med ophobning af gadolinium i knoglevæv, udvikling af en egnet dyremodel for nyrefunktionsnedsættelse og forbedrede MR-teknikker.

6.11.5. Kommentarer fra GE Healthcare

Lægemiddelstyrelsen bad den 29. februar 2008 indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan®, GE Healthcare, om at kommentere omtalen af Omniscan® i medierne, især Dagens Medicin, herunder beskyldningerne om at virksamheden har tilbageholdt eller fordrejet væsentlige sikkerhedsoplysninger.

GE Healthcare har i brev af 13. marts 2008 fremsendt sine kommentarer. Brevet findes som bilag 22.

7. Risici for personer med normal nyrefunktion

Der har hidtil været almindelig enighed om, at kontrastmidler med gadolinium må anses for sikre for patienter med normal nyrefunktion. Fx skrev Henrik Thomsen i efteråret 2006 i *European Radiology* bl.a. (oversættelse lavet til denne redegørelse):

”Der foreligger ingen rapporter om NSF hos patienter med normal nyrefunktion. Omkring 200 mio. patienter har fået injiceret kontrastmidler med gadolinium siden starten af 1980’erne. Mere end 30 mio. patienter har fået gadodiamid. Alle kontrastmidler med gadolinium må derfor antages at være sikre at bruge til patienter, der ikke har nedsat nyrefunktion”.

Artiklen findes som bilag 23.

I en artikel i *Dagens Medicin* den 29. februar 2008 blev der imidlertid sat spørgsmålstegn ved, om det kun er personer med nedsat nyrefunktion, der risikerer at udvikle NSF efter at være blevet undersøgt med Omniscan®.

Det fremføres i artiklen, at også personer uden nedsat nyrefunktion risikerer forgiftning med gadolinium, fordi stoffet kan oplagres i knoglerne. Når eller hvis stoffet senere frigives fra knoglerne, kan det udgøre en alvorlig sundhedsrisiko.

Henrik Thomsen fra Herlev Hospital frygter ifølge *Dagens Medicin*, at de relativt få nyrepatienter, der har udviklet NSF på grund af Omniscan®, kun er ”toppen af isbjerget”, for så vidt angår risikoen for gadoliniumforgiftning. Henrik Thomsen citeres i artiklen bl.a. for denne udtalelse:

”Frit gadolinium koncentrerer også i knoglerne på patienter med normal nyrefunktion. Efter hver MR-undersøgelse med Omniscan® vil en mindre mængde gadolinium bindes i knoglevævet hos patienten, hvor det bliver i mange år. Min bekymring er, hvad der vil ske, når gadolinium frigives fra knoglevævet”.

Gadolinium kan findes i vævsprøver (hudbiopsier) fra nyrepatienter, der har udviklet NSF efter at være blevet undersøgt med et gadoliniumholdigt kontrastmiddel. Dette er påvist af flere forskere, senest Peter Marckmann, der også har påvist, at indholdet af gadolinium stiger i vævsprøver fra nyrepatienter taget over et vist tidsrum efter MR-skanning. Dette fund har ført til den teori, at gadolinium ophobes i knoglevævet hos patienterne, hvorfra det gradvist frigives og fører til udvikling af NSF. Ifølge Peter Marckmann er der dog ikke publiceret nogen undersøgelser, der dokumenterer, at gadolinium frigives fra knoglevævet hos patienter med NSF.

Lægemiddelstyrelsen er ikke bekendt med data, herunder bivirkningsindberetninger, der viser, at brug af Omniscan® til personer med normalt fungerende nyre indebærer en risiko for udvikling af NSF. Millioner af patienter verden over – de fleste med normal nyrefunktion – har gennem årene fået gadoliniumholdige kontrastmidler. Alligevel foreligger der ingen indberetninger om NSF hos personer med normal nyrefunktion.

Efter Lægemiddelstyrelsens opfattelse er der desuagtet tale om en problemstilling, som fortjener en nærmere undersøgelse. Dette falder imidlertid uden for rammerne af denne redegørelse.

8. Ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af en godkendelse

Lægemiddelstyrelsen kan på visse betingelser ændre, suspendere eller tilbagekalde godkendelsen af et lægemiddel. Betingelserne fremgår af lægemiddelovens §§ 14-16. Blandt de væsentligste betingelser er:

- Forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet er ugunstigt.
- Oplysninger, der har ligget til grund for godkendelsen, viser sig at være forkerte.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen undlader at tage hensyn til nye oplysninger om fx relevant videnskabelig udvikling.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen undlader at underrette Lægemiddelstyrelsen om nye oplysninger om forholdet mellem lægemidlets fordele og risici i overensstemmelse med lægemiddelovens § 25, stk. 1.

Valget mellem ændring, suspendering og tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen skal foretages med udgangspunkt i proportionalitetsprincippet, dvs. reaktionen må ikke være mere indgribende end nødvendigt.

Lægemiddelstyrelsen kan kun tilbagekalde en markedsføringstilladelse, den selv har udstedt. Hvis der er tale om et centralt godkendt lægemiddel, er markedsføringstilladelsen udstedt af Europa-Kommissionen, og derfor er det også kun Europa-Kommissionen, der kan tilbagekalde den. Hvis det er nødvendigt at handle hurtigt for at beskytte menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, kan Lægemiddelstyrelsen dog suspendere anvendelsen af et centralt godkendt lægemiddel her i landet, jf. artikel 20, stk. 4, i forordning nr. 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur.

Suspendering eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse kan kun ske, hvis der foreligger nye oplysninger. Lægemiddelstyrelsen har pligt til at sikre sig, at oplysningerne er korrekte og valide, før den træffer en sådan

beslutning. Lægemiddelstyrelsen kan ikke inden for rammerne af gældende lovgivning suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse alene fordi en læge eller forsker rejser mistanke om, fx at et lægemiddel har alvorlige og hidtil ukendte bivirkninger.

Baggrunden for, at Lægemiddelstyrelsen ikke uden videre kan suspendere eller tilbagekalde godkendelsen af et lægemiddel, er dels hensynet til den virksomhed, der har lægemidlet på markedet, dels til de patienter, der har gavn af lægemidlet.

Godkendelse af et lægemiddel er i forvaltningsretlig terminologi en *begunstigende forvaltningsakt*, dvs. en afgørelse, der giver modtageren visse rettigheder, her retten til at sælge et lægemiddel. En begunstigende forvaltningsakt kan ikke frit ændres eller tilbagekaldes af den udstedende myndighed. Hvis den lov, som afgørelsen er udstedt med hjemmel i, udtrykkeligt angiver de grunde, der kan føre til ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af en afgørelse, vil man normal kunne slutte modsætningsvis, at det ikke kan ske af andre end de angivne grunde. Lægemiddeloven indeholder som nævnt ovenfor regler, der udtrykkeligt angiver, hvornår en godkendelse af et lægemiddel kan ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Lægemidler anvendes til at diagnosticere, forebygge og behandle sygdomme. Hvis markedsføringstilladelsen til et lægemiddel suspenderes eller tilbagekaldes, betyder det ikke kun, at risikoen for eventuelle bivirkninger ved brug af netop dette lægemiddel elimineres, men også at patienter, der bruger og har gavn af lægemidlet, fratages en behandlingsmulighed.

Afvejningen af fordele over for risici er et centralt element i såvel godkendelse som overvågning af lægemidler, og heri ligger, at ikke enhver risiko kan begrunde, at et lægemiddel fjernes fra markedet.

I mange situationer, hvor der fremkommer ny viden – eller tvivl – om risikoen ved et lægemiddel, vil det være mere relevant at informere om den nye viden, så lægerne kan tage den med i betragtning, når de vælger behandling til deres patienter – og så patienterne er orienteret om disse risici – end at suspendere eller tilbagekalde godkendelsen af lægemidlet.

8.1. Vurdering af Omniscan®

Som det fremgår af afsnit 6.1 modtog Lægemiddelstyrelsen i foråret 2006 20 indberetninger om den alvorlige bivirkning NSF i forbindelse med brug af Omniscan®. Ved vurderingen af, om disse indberetninger kunne begrunde en øjeblikkelig suspendering af godkendelsen af Omniscan® lagde Lægemiddelstyrelsen vægt på:

- Næsten alle indberetninger kom fra ét sygehus.
- Der var i alle de indberettede tilfælde tale om bivirkninger i forbindelse med brug af kontrastmidlet til en velafgrænset patientgruppe, nemlig personer med stærkt nedsat nyrefunktion.
- På trods af, at Omniscan® havde været på markedet siden starten af 1990'erne og var blevet anvendt af mere end 30 mio. patienter, var der på verdensplan kun set et meget begrænset antal tilfælde af NSF som mistænkt bivirkning ved Omniscan®, herunder 25 inden for EU (inkl. 20 fra Danmark).

På denne baggrund vurderede Lægemiddelstyrelsen, at forholdet mellem fordele og risici ikke generelt havde rykket sig fra gunstigt til ugunstigt, jf. lægemiddelovens § 14, stk. 1, nr. 1. Der var derfor ikke grundlag for umiddelbart at ændre, suspendere eller tilbagekalde godkendelsen af Omniscan®.

Lægemiddelstyrelsen besluttede derimod at offentliggøre den mistanke, der var blevet rejst, bl.a. med henblik på at skærpe lægernes opmærksomhed omkring brug af Omniscan® til personer med nedsat nyrefunktion. Offentliggørelsen skete den 29. maj 2006.

Som nærmere beskrevet i afsnit 6 fandt Lægemiddelstyrelsen – på linje med EU's Bivirkningskomité og de øvrige EU-landes myndigheder – heller ikke efter en nærmere undersøgelse af de risici, der er forbundet med brug af Omniscan®, grundlag for at suspendere eller tilbagekalde godkendelsen af produktet. Derimod blev produktresumet ændret, således at brug af lægemidlet til undersøgelse af patienter med nedsat nyrefunktion nu udtrykkeligt frarådes (er kontraindiceret). Det ændrede produktresumé trådte i kraft den 5. februar 2007, og 2 dage senere offentliggjorde Lægemiddelstyrelsen på internettet "Nye anbefalinger for brug af MR-kontrastmidler hos nyrepatienter", jf. bilag 21.

9. Forbruget af Omniscan® i Danmark

I perioden 1997-2007 har der været 17 forskellige Omniscan®-pakninger (ATC-kode V08CA03) på markedet i Danmark (tabel 4).

Tabel 4. Omniscan® pakninger på markedet i perioden 1997-2007

Varenummer	Pakning	MI i alt	Styrke	Mmol i alt
074443	10 htgl. a 5 ml	50	0,5 mmol/ml	25
160408	10 x 10 ml	100	0,5 mmol/ml	50
160457	10 x 15 ml	150	0,5 mmol/ml	75
160622	10 x 20 ml	200	0,5 mmol/ml	100
165662	10 htgl. a 10 ml	100	0,5 mmol/ml	50
165670	10 htgl. a 15 ml	150	0,5 mmol/ml	75
165878	10 htgl. a 20 ml	200	0,5 mmol/ml	100
165894	10 x 50 ml	500	0,5 mmol/ml	250
191833	10 htgl. a 10 ml	100	0,5 mmol/ml	50
191858	10 htgl. x 15 ml	150	0,5 mmol/ml	75
191908	10 htgl. x 20 ml	200	0,5 mmol/ml	100
466326	10 x 10 ml, præfyldte sprøjter	100	0,5 mmol/ml	50
466573	10 x 15 ml, præfyldte sprøjter	150	0,5 mmol/ml	75
466714	10 x 20 ml, præfyldte sprøjter	200	0,5 mmol/ml	100
490656	10 x 10 ml	100	0,5 mmol/ml	50
490680	10 x 15 ml	150	0,5 mmol/ml	75
490706	10 x 20 ml	200	0,5 mmol/ml	100

Den solgte mængde opgøres i det følgende i enheden mmol stof, fordi Omniscan® ikke er blevet tildelt WHO's mængdeenhed DDD (Definerede Døgn Doser).

På baggrund af den solgte mængde, en dosering på 0,1 mmol/kg legems-vægt og den antagelse, at en gennemsnitspatient vejer 70 kg (vægt anvendt af WHO til fastlæggelse af DDD), kan det estimeres, at Omniscan® har været anvendt til 3.000-17.000 "standardbehandlinger" årligt i perioden 1997-2007 (tabel 5).

Forbruget toppede i perioden 2003-2006 med 10.000 til 17.000 "standardbehandlinger" årligt.

Tabel 5. Solgt mængde Omniscan® og beregnet antal "standardbehandlinger"* (0,1 mmol/kg legemsvægt til patient på 70 kg)

År	Sygehus- sektor	Primær sektor	I alt	Sygehus- sektor	Primær sektor	I alt
	Mmol			Standardbehandlinger		
1997	23.075		23.075	3.296		3.296
1998	32.625		32.625	4.661		4.661
1999	29.875		29.875	4.268		4.268
2000	39.225		39.225	5.604		5.604
2001	57.200		57.200	8.171		8.171
2002	64.875		64.875	9.268		9.268
2003	71.525	400	71.582	10.218	57	10.275
2004	96.200	150	96.221	13.743	21	13.764
2005	117.325	3.600	117.839	16.761	514	17.275
2006	78.475	2.625	78.850	11.211	375	11.586
2007	27.950	325	27.996	3.993	46	4.039
I alt				91.193	1.014	92.207

Sygehussektoren har på årsbasis stået for 97-100 pct. af forbruget. I tabel 6 ses forbruget fordelt på sygehuse på basis af sygehusklassifikationen fra december 2007, og i tabel 7 ses forbruget fordelt på receptudstedere i den primære sundhedssektor.

38 sygehuse har anvendt Omniscan® i den undersøgte periode. Herlev Hospital skiller sig ud ved samlet at have anvendt mere end 3 gange så meget som Åbenrå Sygehus, der har anvendt næstmest. Der ses et markant fald i forbruget fra 2006 til 2007 på de fleste sygehuse.

Omniscan® er i få tilfælde blevet solgt på private apoteker med henblik på anvendelse i privatklinikker eller på privathospital (tabel 7).

Når opgørelserne laves på baggrund af standardbehandlinger, bliver der i sagens natur ikke taget højde for, at der i nogle situationer anvendes andre og højere doser. Derfor er antal standardbehandlinger alene et skøn over niveauet for antal behandlede patienter og udtryk for det maksimale antal patienter, der kan være blevet undersøgt. Fx synes der generelt at være blevet anvendt en højere dosering på Herlev Hospital end på Skejby Sygehus, hvorfor den reelle forskel mellem antallet af behandlinger på de disse to sygehuse er mindre, end hvad der fremgår af tabel 6.

Tabel 6. Beregnet antal "standardbehandlinger" fordelt på sygehuse

	1997- 2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	I alt
Herlev Hospital	5.854	2.304	3.607	4.054	5.036	1.643		22.498
Sygehus, Aabenraa	0		1.354	1.779	2.064	1.311	514	7.022
Vejle Sygehus	1.575	629	679	750	771	793	832	6.029
Roskilde Sygehus	1.754	364	507	836	814	757	643	5.675
Århus Universitetshospital, Skejby	1.996	1.211	379	393	1.079	461		5.519
Aalborg Sygehus	1.447			1.146	1.871	793	7	5.264
Sygehus, Sønderborg	2.765	432	429	450	529	446		5.051
Glostrup Hospital	1.607	321	250	304	596	364		3.442
Odense Universitetshospital	225	432	443	575	950	800	-46	3.379
Århus Sygehus	2.250	629	129	100	29	79	43	3.259
Regionshospitalet Holstebro	1.464	714	214	143	314	243		3.092
Nordsjællands Hospital	1.218	761	750	21	25	18	4	2.797
Frederiksberg Hospital	472	275	221	357	221	429		1.975
<i>Sygehus kan ikke bestemmes</i>	18			46	129	739	936	1.868
Regionshospitalet Viborg				543	421	450	300	1.714
Sygehus Vendsyssel					589	736	268	1.593
Sygehus, Haderslev	71	189	257	371	300	79	50	1.317
Gentofte Hospital	314	225	225	189	154	100		1.207
Hillerød Sygehus	1.097							1.097
Sydvestjysk Sygehus	250	186	171	214	107	79		1.007
Storstrømmens Sygehus				221	371	346		938
Centralsygehuset i Nykøbing F.	411	146	132	29				718
Regionshospitalet Herning				650				650
Rigshospitalet	175	36	61	118	129	86		605
Hvidovre Hospital	365	39	61	75	21	21		582
Horsens, Brædstrup, Odder Hosp.			86	104	79	139	157	565
Centralsygehuset i Næstved	261	161	111	29				562
Kong Chr. X's Gighospital, Gråsten	232	104	50	86				472
Give Sygehus					14	157	236	407
Køge Sygehus	7	82	57		21	43	43	253
Privathospitalet Hamlet	14	21	36	121	39			231
Fredericia Og Kolding Sygehuse				39	86	43		168
<i>Sygehus kan ikke bestemmes</i>	71							71
Slagelse Sygehus	54							54
Åkirkeby Sygehus	0					54		54
Holbæk Sygehus	21							21
Medcom Privat Testsygehus			11					11
Sygehus Vestsjælland		7				4		11
<i>Sygehus kan ikke bestemmes</i>							7	7
Sygehus Fyn	7							7
Sygehus Fyn Ringe	7							7
I alt	26.002	9.268	10.220	13.743	16.759	11.213	3.994	91.199

Tabel 7. Primær sundhedssektor. Beregnet antal "standardbehandlinger" for udlevering på private apoteker, fordelt på receptudsteder

Receptudsteder	By	2003	2004	2005	2006	2007	I alt
Læge på Hamlet	Frederiksberg			236	250		486
Læge på Røntgenklinikken ApS	Århus C			64	86	39	189
Kan ikke bestemmes				143	4		147
Kan ikke bestemmes				71	29	7	107
Kan ikke bestemmes		57					57
Kan ikke bestemmes			21				21
Læge på Haslev Lægecenter	Haslev				7		7
I alt		57	21	514	376	46	1.014

Bilagsfortegnelse

- Bilag 1 Markedsføringstilladelse af 26. januar 1994
- Bilag 2 Produktresumé af 26. januar 1994
- Bilag 3 Produktresumé af 22. juli 1994
- Bilag 4 Produktresumé af 9. august 1995
- Bilag 5 Produktresumé af 31. juli 1996
- Bilag 6 Ekspertrapport af 29. april 1997 udarbejdet af Henrik Thomsen for Nycomed Imaging AS
- Bilag 7 Produktresumé af 30. marts 1998
- Bilag 8 Produktresumé af 17. august 1999
- Bilag 9 Produktresumé af 1. august 2005
- Bilag 10 Produktresumé af 5. februar 2007
- Bilag 11 Produktresumé af 28. juni 2007
- Bilag 12 Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.
- Bilag 13 Artikel af Peter Marckmann m.fl. fra Nephrology Dialysis Transplantation, 2007
- Bilag 14 Artikel af Casper Rydahl, Henrik S. Thomsen og Peter Marckmann fra Investigative Radiology, 2008
- Bilag 15 Notat af 28. februar 2008 om Omniscan® – toksikologi
- Bilag 16 Artikel af Peter Marckmann m.fl. fra Journal of the American Society of Nephrology, 2006
- Bilag 17 Advarsel af 29. maj 2006 om sikkerheden ved Omniscan®
- Bilag 18 Brev af 4. august 2006 fra GE Healthcare til danske læger
- Bilag 19 Referat af møde 11. september 2006 mellem GE Healthcare og Lægemiddelstyrelsen

- Bilag 20 Orientering fra Skejby Sygehuse om MR-skanning med kontraststof til svært nyresyge patienter, Sundhed.dk 31. oktober 2006
- Bilag 21 Nye anbefalinger af 7. februar 2007 for brug af MR-kontrastmidler til nyrepatienter
- Bilag 22 Brev af 13. marts 2008 fra GE Healthcare til Lægemiddelstyrelsen
- Bilag 23 Artikel af Henrik Thomsen i European Radiology, 2007

Lægemiddelafdelingen

Nycomed DAK A/S
Lergravsvej 59
2300 København S

Den 26 JAN. 1994

J. nr. 2810-15406-1993
(anføres ved henvendelser)

Vor ref. HB/sm-8956

Deres ref.

MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

for

D.sp.nr. 8956, OMNISCAN, Nycomed DAK, injektionsvæske 287 mg/ml (MTnr. 15406) gadodiamid.

Under henvisning til firmaets skrivelser, senest af 20. oktober 1993 og under henvisning til CPMP-opinion nr. 305 af 15. december 1993 skal Sundhedsstyrelsen herved meddele, at ovennævnte farmaceutiske specialitet d.d. er optaget i Sundhedsstyrelsens specialitetsregister på de vilkår, der fremgår af vedlagte produktresumé.

Der kan ikke uden Sundhedsstyrelsens godkendelse foretages ændringer i præparatets specifikation, jf. bekendtgørelse nr. 49 af 8. januar 1987 om lægemidlers kvalitet.

Endvidere henledes firmaets opmærksomhed på vedlagte opinion, pkt. 2 for så vidt angår eventuelle senere ændringer i registreringsbetingelserne.

Markedsføringstilladelsen er gyldig i 5 år.

Sundhedsstyrelsen har følgende bemærkninger til det fremsendte etiketudkast:

- Markedsføringstilladelsens nummer skal anføres.
- Registreringsindehaverens navn og adresse skal anføres.
- Angivelsen "Opbevares utilgængeligt for børn" skal anføres på dansk. Ligeledes skal de øvrige angivelser som er anført på svensk og norsk anføres på dansk.
- Det skal anføres at præparatet skal opbevares beskyttet mod lyset.

Postadresse
Frederikssundsvej 378
2700 Brønshøj

Telefon
(kl. 10-15)
4494 3677

Gennemvalgstelefon
4494 7077 + lokalnr.

Telex
35 333 ipharm dk

Telefax
4494 0237

Årsafgiften for den pågældende farmaceutiske specialitet vil blive opkrævet senere på året.

Sundhedsstyrelsen skal senest 14 dage før markedsføringen underrettes om præparatets pris (jf. Lægemiddelovens § 22, stk. 1), og et eksemplar af den mindste pakning skal fremsendes til Lægemiddelafdelingen (jf. Sundhedsstyrelsens skrivelse af 15. juni 1988 om tekst på etiketter, m.m. til lægemidler).

Med venlig hilsen

Hanne Brokopp

Hanne Brokopp

SUNDHEDSSTYRELSEN

26. januar 1994

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske

0. D.Sp.Nr.
8956

1. Specialitetens navn
Omniscan

2. Deklaration

Lægemiddelstof	Indhold pr. ml	Funktion
Gadodiamid (GdDTPA-BMA) Sv.t. 0,5 mmol	287 mg	MRI kontrastmiddel

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. Lægemiddelform
Injektionsvæske, til intravenøs brug.

4. **KLINISKE OPLYSNINGER**

4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi.

4.2 Dosering

Voksne:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg.
Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml tilstrækkelig.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan. Nyrefunktionsnedsættelse.

Må ikke gives til patienter under 18 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

4.5 Interaktioner

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Trafikfarlighed

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, utilpashed, allergiske reaktioner, ændret smagssans kortvarigt.

4.9 Overdosering

Ingen.

4.10 Udlevering

B.

5. **FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

5.0 Terapeutisk klassifikation

V 04 AX 02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes

en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus og rotter var mellem 10 og 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion.

6.2 Uforligeligheder

Omniscan bør ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur. Beskyttet mod lys.

6.5 Emballage

Hætteglas, farveløst, meget bestandigt borosilicatglas (Ph.Eur. Type I).

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

6.7 Registreringsindehaver

Nycomed DAK A/S
Lergravsvej 59
2300 København S

7. Markedsføringstilladelse nr.

15406

8. Dato for godkendelse/revision af produktresumé

26. januar 1994

SUNDHEDSSTYRELSEN

22. juli 1994

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske

0. D.Sp.Nr.
8956

1. Specialitetens navn
Omniscan

2. Deklaration
Gadodiamid 287 mg/ml svarende til 0,5 mmol/ml. MRI kontrastmiddel.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. Lægemiddelform
Injektionsvæske, til intravenøs brug.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi.

4.2 Dosering

Voksne:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan. Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min.).

Må ikke gives til patienter under 18 år, da erfaring med Omniscan hos disse savnes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde. Anafylaktisk shock er set i forbindelse med beslægtede produkter.

4.5 Interaktioner

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Trafikfarlighed

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, ændret smagssans kortvarigt. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

4.9 Overdosering

Ingen.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter.

Gadodiamid udskilles gennem nyrene ved glomerulær filtration. Ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion.

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur. Beskyttet mod lys.

6.5 Emballage

Hætteglas, farveløst, meget bestandigt borosilicatglas (Ph.Eur. Type I).

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

6.7 Registreringsindehaver

Nycomed Imaging AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Torshov
N-0401 Oslo
Norge

Ansvarlig for markedsføring

Nycomed DAK A/S

Lergravsvej 59

2300 København S

7. Markedsføringstilladelse nr.
15406
8. Dato for godkendelse/revision af produktresumé
22. juli 1994

SUNDHEDSSTYRELSEN

9. august 1995

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske

0. D.Sp.Nr.
8956

1. Specialitetens navn
Omniscan

2. Deklaration
Gadodiamid 287 mg/ml svarende til 0,5 mmol/ml. MRI kontrastmiddel.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. Lægemiddelform
Injektionsvæske, til intravenøs brug.

4. **KLINISKE OPLYSNINGER**

4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi.

4.2 Dosering

Voksne og børn over 6 måneder:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbelttydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan. Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min.).

~~Må ikke gives til patienter under 18 år, da erfaring med Omniscan hos disse savnes.~~

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde. Anafylaktisk shock er set i forbindelse med beslægtede produkter.

4.5 Interaktioner

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Trafikfarlighed

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, ændret smagssans kortvarigt. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

i/fly slette med
LLH slettes denne
kontraindikation 4.4
som følge af
doseringsændringer

25/8-95 KG

Dette er meddelt
Nycomed-DAK

4.9 Overdosering
Ingen.

4.10 Udlevering
B.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation
V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human

serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkelt-doser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion.

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år: Hætteglas.

2 år: Polypropylenbeholder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur. Beskyttet mod lys.

6.5 Emballage

Hætteglas, farveløst, meget bestandigt borosilicatglas (Ph. Eur. Type I).

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

6.7 Registreringsindehaver
Nycomed Imaging AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Torshov
N-0401 Oslo
Norge

Ansvarlig for markedsføring
Nycomed DAK A/S
Langebjerg 1
4000 Roskilde

7. Markedsføringstilladelse nr.
15406

8. Dato for godkendelse/revision af produktresumé
9. august 1995

SUNDHEDSSTYRELSEN

31. juli 1996

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske

0. D.Sp.Nr.
8956

1. Specialitetens navn
Omniscan

2. Deklaration
Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. Lægemiddelform
Injektionsvæske, til intravenøs brug.

4. **KLINISKE OPLYSNINGER**

4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

4.2 Dosering

Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan. Omniscan bør trækkes op i sprøjten umiddelbar før brug.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. For at sikre komplet injektion af kontrastmiddel kan injektionssystemet gennemskyldes med NaCl 0,9%.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS:

Voksne og børn over 6 måneder:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbelttydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml h.h.v. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan. Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min.).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetrisk metode.

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde. Anafylaktisk shock er set i forbindelse med beslægtede produkter.

4.5 Interaktioner
Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning
Erfaring savnes.

4.7 Trafikfarlighed
Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger
Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, ændret smagssans kortvarigt. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

4.9 Overdosering
Ingen.

4.10 Udlevering
B.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation
V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion.

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år: Hætteglas.

2 år: Polypropylenbeholder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur. Beskyttet mod lys.

6.5 Emballage

Hætteglas og polypropylenbeholder.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

6.7 Registreringsindehaver

Nycomed Imaging AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Torshov
N-0401 Oslo
Norge

Ansvarlig for markedsføring

Nycomed DAK A/S
Langebjerg 1
4000 Roskilde

7. Markedsføringstilladelse nr.

15406

8. Dato for godkendelse/revision af produktresumé

31. juli 1996

CONFIDENTIAL

**OMNISCAN® (Gadodiamide) Injection
0.5 mmol/ml**

Patients with impaired renal function


**Expert Report on the
Clinical Documentation**

April 1997

by

Henrik S. Thomsen, MD, Dr. Med., Acting professor of radiology

Copenhagen, 2 April 1997



.....

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION - PROBLEM STATEMENT.....	2
CLINICAL STUDIES.....	2
Pharmacokinetics	3
Renal function.....	3
Volume of distribution.....	6
Excretion.....	7
Recovery rate.....	9
Other parameters.....	10
Evaluation of efficacy and safety	10
Efficacy.....	10
Discomfort and adverse events.....	10
Protocol compliance	12
Discussion	12
Nephrotoxicity.....	12
Excretion.....	13
Hemodialysis.....	14
Peritoneal dialysis.....	14
Adverse events.....	14
Conclusion	15
References	16

INTRODUCTION - PROBLEM STATEMENT

Gadodiamide injection (Omniscan ®) is a non-ionic, paramagnetic contrast medium for magnetic resonance imaging (MRI), indicated for examination of the central nervous system (CNS) and whole body. Gadodiamide injection is freely soluble in water. Omniscan is registered in most European countries, the USA and Japan.

In patients with normal or moderately reduced kidney function gadodiamide

- distributes rapidly in the extracellular fluid after intravenous administration
- is excreted through the kidneys by glomerular filtration
- is recovered unchanged (no metabolites are found)
- is found (95-98% of the injected dose) in urine within 24 hours.

Thus gadodiamide behaves like the well known non-ionic low-osmolar iodinated contrast media for X-ray examinations.

Since there is no documentation for the safety of Omniscan in patients with a glomerular filtration rate < 30 ml/min., the use of Omniscan in these patients is presently contraindicated in some countries. Due to the obvious diagnostic usefulness of Omniscan in patients with a glomerular filtration rate < 30 ml/min., a clinical trial program with such patients and patients on replacement therapy has been performed by Nycomed Imaging AS during the period 1991-1996 in order to demonstrate that Omniscan can be used safely in these patients.

The published experience with similar gadolinium-based MR contrast media in patients with severely reduced renal function or on replacement therapy is surprisingly limited. It has been concluded that neither severely reduced renal function nor replacement therapy constitute an absolute contraindication to the use of Gd-DOTA or Gd-DTPA (1,2,3,4). However, based on only three patients with severely reduced renal function (4) and 10 patients on hemodialysis (3) it has been recommended to perform hemodialysis in such patients on three consecutive days after injection of Gd-DTPA and based on 4 patients that it is feasible to perform hemodialysis in patients with renal function < 30 ml/min. to accelerate the elimination of Gd-DOTA (1). In a busy nephrologic center it is nearly impossible to comply with these recommendations. It would be advantageous if these patients could be handled in the same way after intravenous administration of gadodiamide as after injection of low-osmolar non-ionic iodinated contrast media: No special precautions with regard to replacement therapy are taken after intravenous administration of gadodiamide in patients with glomerular filtration rates < 30 ml/min. and in patients on replacement therapy. The latter patients should continue a normal dialysis schedule with regard to both hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

CLINICAL STUDIES

Five open, phase II and III trials have been performed to document the safety, tolerability and pharmacokinetic properties and to some extent efficacy of gadodiamide injection at a dosage of 0.1 mmol/kg b.w. in adult patients with a glomerular filtration

rate < 30 ml/min. or on replacement therapy. The studies were conducted in Norway and Denmark.

The studies were planned according to the

- Helsinki Declaration
- EEC Note for Guidance: Good Clinical Practice for trials on Medicinal Products in the European Community (July 1990)
- national laws and regulations for clinical research.

All protocols were approved by the National Health Authorities in the two countries as well as by the local ethical committees. All patients received verbal information about the study and gave their written informed consent to trial participation before they were included.

Since the main concerns of the present studies were the pharmacokinetics and the safety in this special patient population, an open design was considered to be satisfactory, particularly since all the main parameters could be objectively recorded. The efficacy has been well documented in patients with normal or moderately reduced renal function and there are no reasons why the efficacy should be different in patients with severely reduced renal function or on replacement therapy. Furthermore, it would be impossible to collect an adequate number of such patients with disease in the abdomen, extremities, central nervous system, simply because the total number of these patients is limited. Comparative studies including similar gadolinium based MR-contrast agents were considered inappropriate since

- the total number of patients with severely reduced renal function is limited.
- a large number of patients would be required
- animal experiments using equimolar doses of iodinated contrast media and gadolinium chelates have not shown any difference between the two types of agents when injected into rats with cisplatin nephropathy (5,6).
- small doses of iodinated contrast media are used without nephrotoxic effects in patients with normal renal function and renal impairment (7). For that purpose almost the same molar dose of iodinated contrast media is used as is used of gadolinium chelates for clinical MRI, whereas for a standard CT approximately 9 times more (molar dose) are administered.

A total of 49 patients were included. One patient experienced claustrophobia after written consent was given, but before the administration of gadodiamide; he withdrew. Thus 48 patients, 15 females and 33 males, 27-76 years of age, were included in the safety evaluations. Due to problems with collection of blood samples, urine, dialysis fluid only 44 patients completed the study of the pharmacokinetics 100%.

A brief summary of the studies is given in the Factual summary, and tabulated presentations are given in Appendices A and B.

Pharmacokinetics

Renal function. Exact assessment of renal function is complicated, especially when the function is reduced. The traditional parameter S-creatinine which depends on the

muscular mass, is within normal range until the function has dropped below 50% of normal value. Never-the-less S-creatinine is the most frequently used parameter for the assessment of renal function due to its easy availability. In renal dysfunction it is often

supplied with S-urea which is also an easily available parameter at all hospitals. Endogenous creatinine clearance is sometimes used, but it requires complete urine sampling for 24 hours, and when the renal function is low, it gives too high values due to tubular secretion of creatinine. Recently the international consensus committee of glomerular filtration rate (8) stated that it considered endogenous creatinine clearance as unreliable for research purposes. However, S-creatinine, S-urea and endogenous creatinine clearance are what we have easily available as well as they are cheap to perform. Furthermore they require no special license or availability of special equipment and they are at no risk for the patient.

In the present documentation, the injection of gadodiamide caused no significant changes in the average S-creatinine (Fig. 1) or in S-urea (Fig. 2) levels. The variations in the levels were within the normal variations for patients insufficiency or end stage renal failure. In the studies including patients with severely reduced renal function not yet on replacement therapy, the renal function was also determined by isotope methods before and after (SOV 034 and SOV 036) as well as parallel to (ISOV 019) the intravenous administration of gadodiamide. No significant changes in renal function due to gadodiamide injection were revealed. Generally, none of the four relevant studies (ISOV 019, SOV 034, SOV 036 and SOV 046B) indicates that gadodiamide injection affects renal function. The remaining study (SOV 046A) is not relevant in this aspect, since the blood is artificially cleaned (hemodialysis).

Vol. 24
Ref. 1-5

Fig. 1. The average levels of S-Creatinine levels in the five studies.

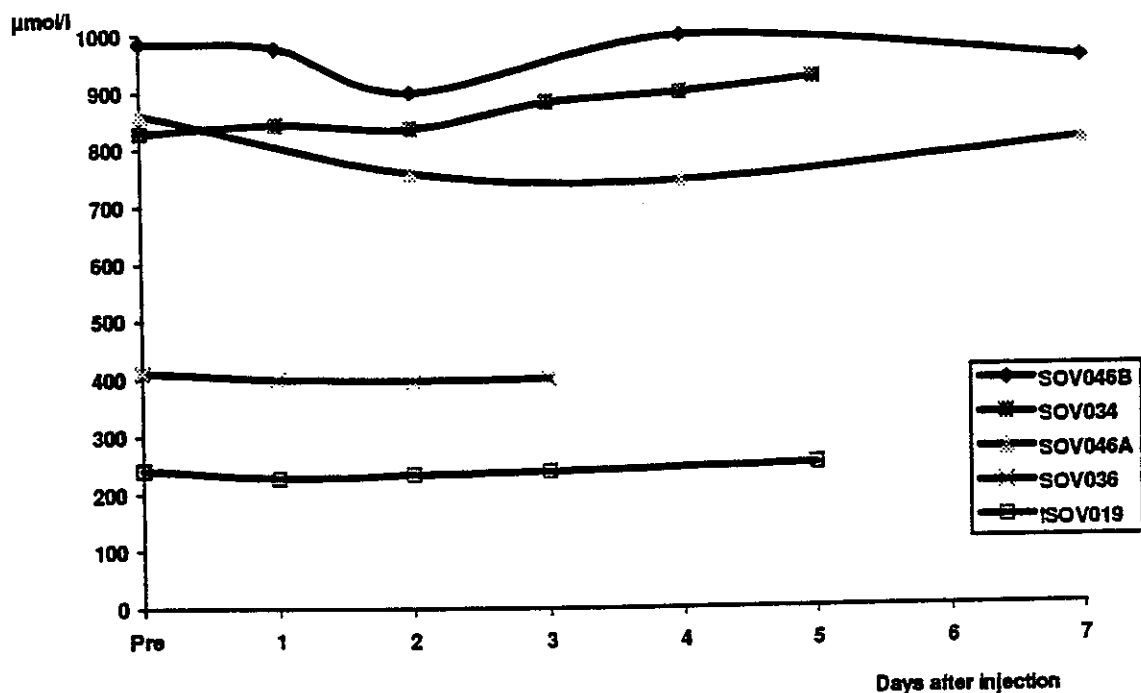
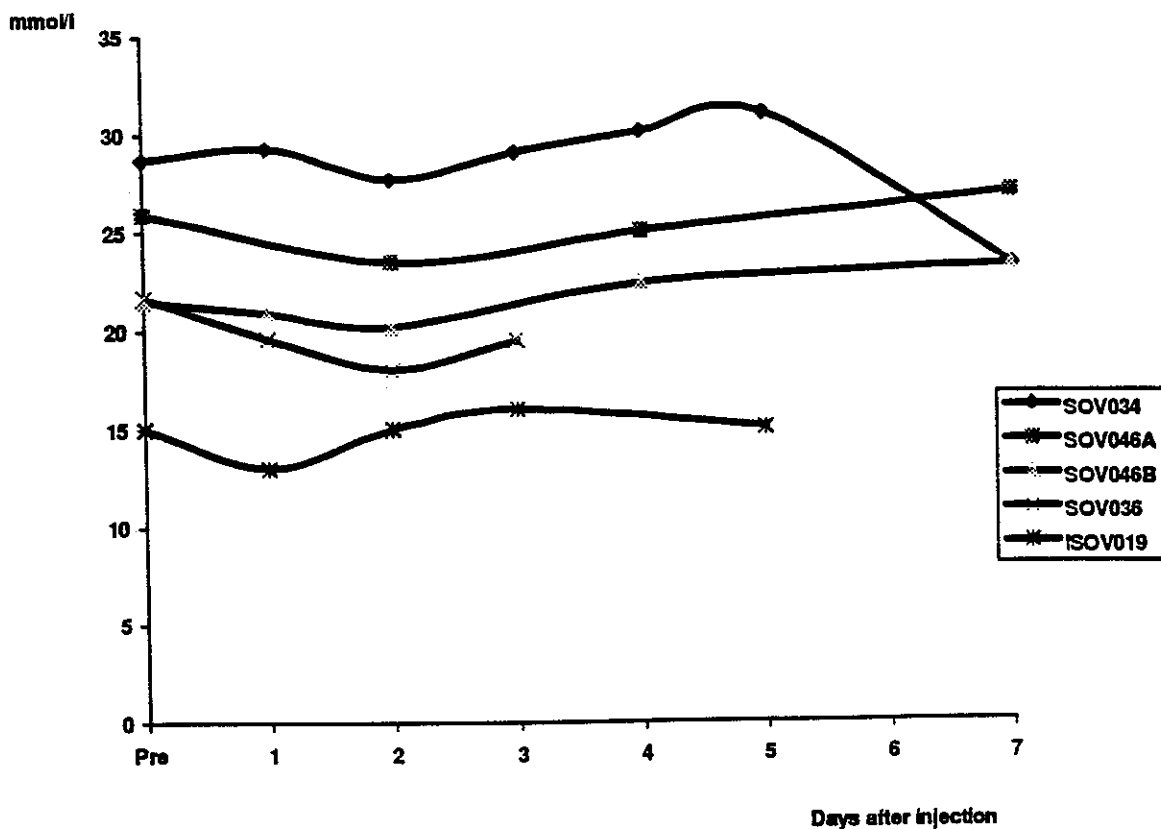


Fig. 2. The average levels of S-urea in the five studies.



Endogenous creatinine clearance was for practical reasons one of the main parameters in the four studies with patients not on hemodialysis in the present documentation. The reliability of this method is questioned (8). In patients with reduced renal function it overestimates the glomerular filtration rate because the tubular secreted creatinine in mature urine constitutes an increasing percentage with decreasing glomerular filtration of creatinine. Also elimination through other routes e.g. feces increases but not to an important extent. The renal clearance determined by isotope methods are generally lower than the renal clearance estimated by endogenous creatinine clearance, so tubular secretion is one of major reasons for the unreliability of the method. Another factor of importance is the urine collection. It is difficult - especially in sick people - to collect urine. They forget to urinate in a bottle. It is not easy/convenient to travel around with plastic bags for urine collection. Furthermore the urine must be kept at low temperatures to avoid natural degradation in the urine. Finally emptying of the bladder may not be complete; it is generally recommended that presence of residual urine at the start and at the end is checked by ultrasonography. The latter is possible, but most often impractical. These uncertainties are probably the reason for peculiar results in three of the five studies. In SOV 036 one patient should have lost 8 ml/min. in creatinine clearance within 48 hours, but the S-creatinine was unchanged; the following day the clearance increased with 2 ml/min., whereas the S-creatinine increased. In ISOV 019 there was no change in the average creatinine clearance from baseline to 48-72 after injection of gadodiamide. Never-the-less a decrease of 10 ml/min. was reported in two of the 9 patients examined.

Their S-creatinine did not change significantly. In order to see if the findings in the three patients were important or incidental, I asked the investigators through the company to provide me with follow-up data from the patient records assuming that the patients were followed in the nephrologic clinic. The investigators responded that no data are available. In SOV 034 the statistical analysis showed that it can be expected that administration of gadodiamide injection might reduce endogenous creatinine clearance by between 0.9 and 2.9 ml/min. at some time during the first 5 days, but in none of the patients an increase of either 88 $\mu\text{mol/l}$ or 50% was noted within the first 48 hours after injection of the contrast medium. These values are commonly regarded as indicative of contrast induced nephropathy. The more sensitive isotope method revealed no change in plasma clearance. In favour of that the finding is most likely incidental and not real speaks the absence of a statistically significant change in the clearance in the patients undergoing CAPD (SOV 46B). They were followed for 3 weeks and their plasma clearance is nearly the same as in the patients with very severely reduced renal function (SOV 034). Finally, the urine output did not decrease in the latter patients. This is important, since loss of urinary output may limit the treatment possibilities (hemodialysis vs. CAPD).

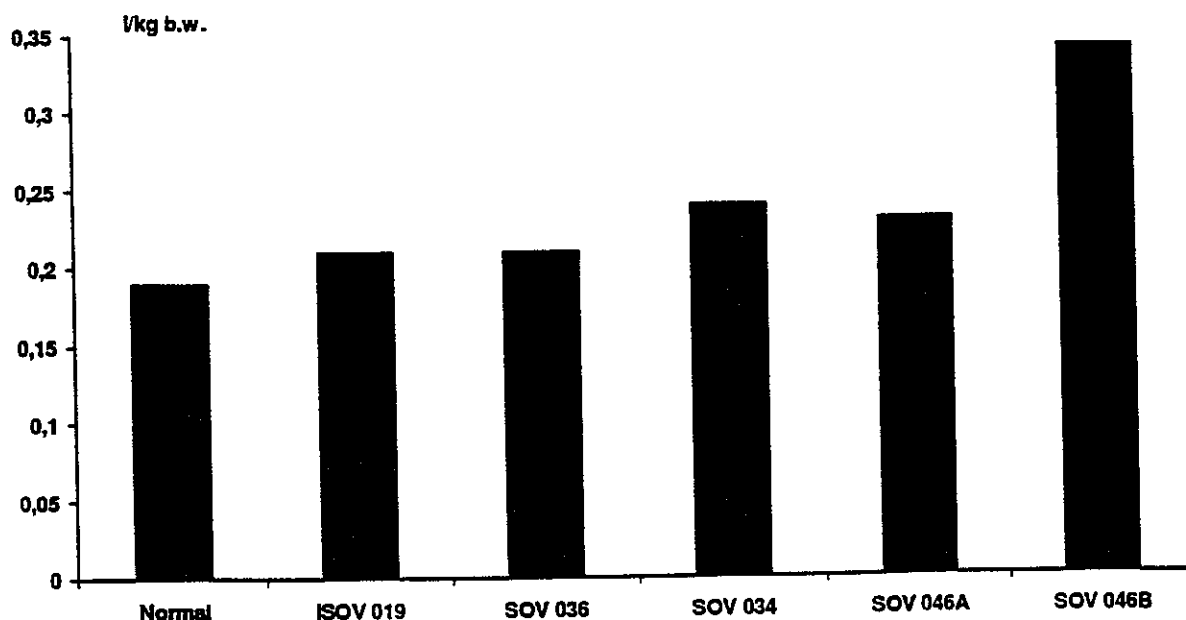
Vol. 24
Ref. 2

Taking all recorded data into consideration, there is no clear evidence from the actual documentation that gadodiamide should be nephrotoxic at the dose 0.1 mmol/kg b.w. It does not cause further deterioration of the kidney function in patients with severely reduced renal function.

Volume of distribution. The apparent volume of distribution did not differ much from that of healthy volunteers in four of the five studies (Fig. 3). The additional fluid in the peritoneal cavity in SOV 046B is a reasonable explanation for the higher volume of distribution in this study. It is appropriate to conclude that gadodiamide injection is solely distributed in the extracellular phase.

Vol. 24
Ref. 5

Fig. 3. Apparent volume of distribution.



Excretion. As shown in Fig. 4 there is a constant decrease in the serum level of gadodiamide in the present studies. Low serum levels are reached even in the groups with the poorest plasma clearance within 7 days and in all five studies the average serum level of gadodiamide was 3 days after its injection below 25% of the highest measured serum level. This does not say that more than 75% of the injected gadodiamide is out of the body within three days, because the high levels are measured during the distribution phase, not an equilibrium phase.

The average $T_{1/2}$ for gadodiamide is shown in Fig. 5. As expected: The poorer renal function, the longer $T_{1/2}$. During hemodialysis the elimination is the same as in healthy, whereas the elimination is rather slow in patients with very severely reduced renal function and in the patients treated with CAPD. This is to be expected, because the clearance in both groups is below 10 ml/min.

Fig. 4. Serum levels of gadodiamide in the five studies. Please notice the varying X-axis.

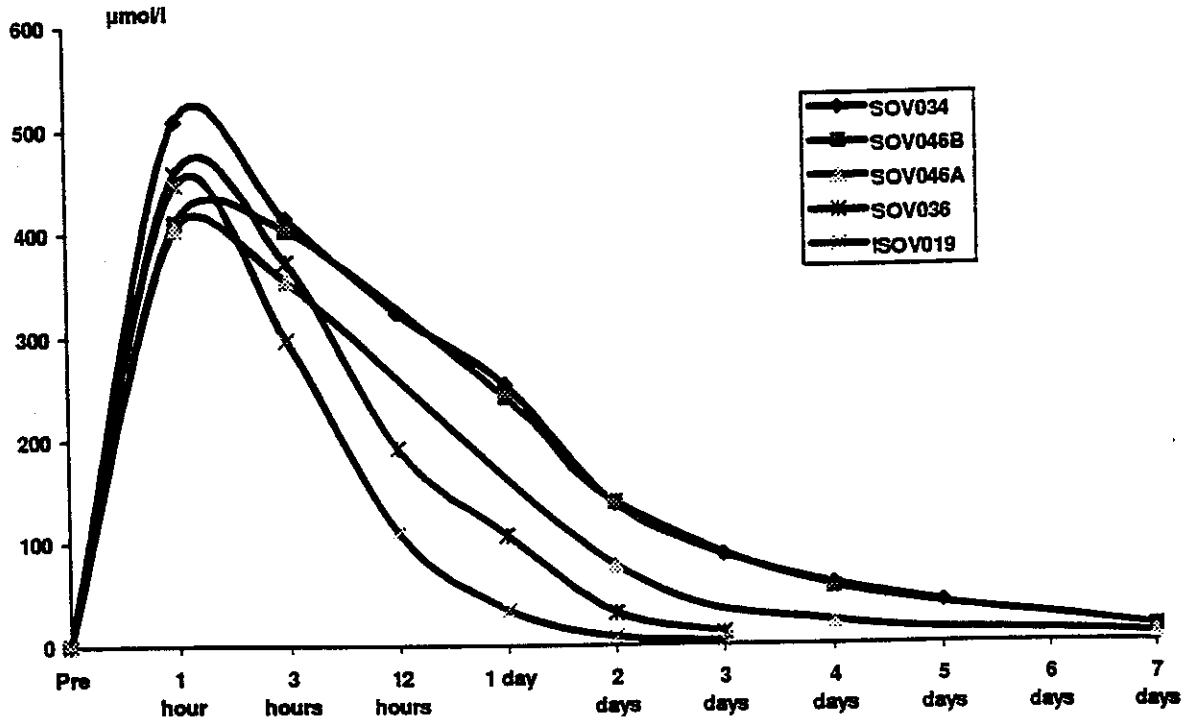
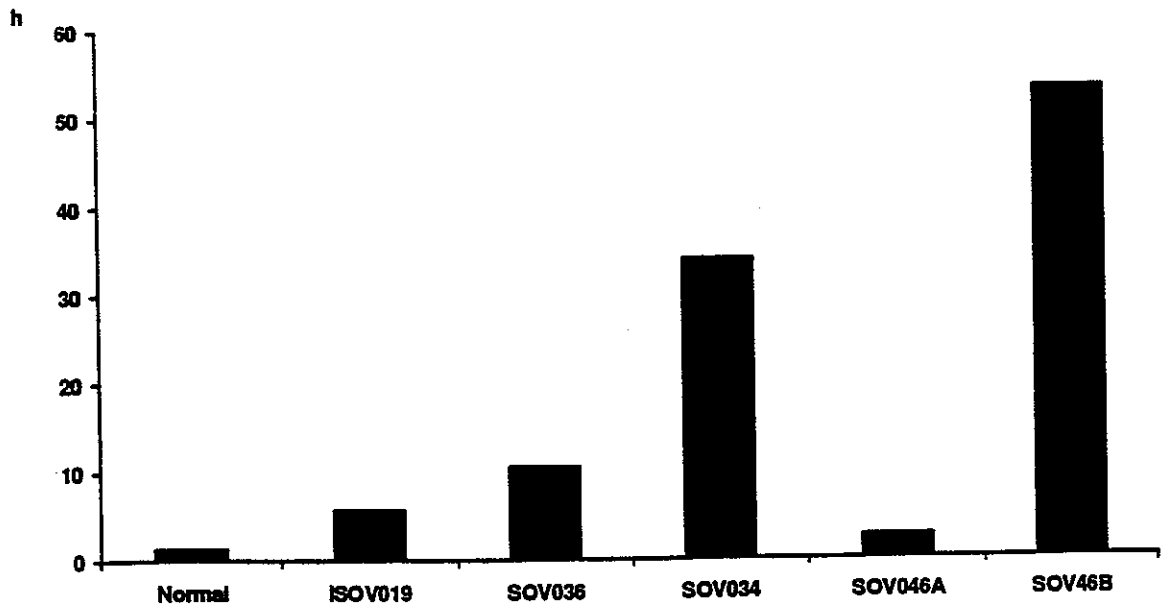


Fig. 5. Elimination half-life in the five studies.



Recovery rate. In all five studies the investigators have tried to recover the injected dose of gadodiamide. Recovery rate is defined as the amount of substance that has been found on a certain day inside the body (= extracellular phase) and collected outside the body (= excreted) from the time of the injection. Collection is naturally the uncertain factor. It is difficult to collect urine and especially stools over a period lasting several days. Collection on an outpatient basis is also more difficult/uncertain than in the ward. Excretion through other pathways than stools and urine is impossible to trace. Improper mixture of the collected samples may affect the results, especially when the concentration is low and the concentration is only measured in tiny samples. E.g. it is well known that the gravity of contrast media is higher than that of urine causing layering.

The difference between the apparent amount of gadodiamide in the extracellular phase at the end of the study and what was recovered until that date shows that not all injected gadodiamide was retrieved. In SOV 034 one patient had a very low recovery of gadodiamide (5.3 % over 5 days). This patient had an extremely low urine production. Generally, the glomerular filtration rates in SOV 034 were low (< 10 ml/min.) as in the patients treated with CAPD (SOV 046B). The recovery rates in the two groups were similar. In the group undergoing hemodialysis about 2/3 of the injected gadodiamide were recovered at the first hemodialysis. Fecal excretion of gadodiamide is limited (SOV 034). Lack of urine collection in patient treated with dialysis may to some extent explain the lack of recovered gadodiamide; some of the patients have considerable urinary output, but the renal clearance can only have been limited (< 4ml/min.).

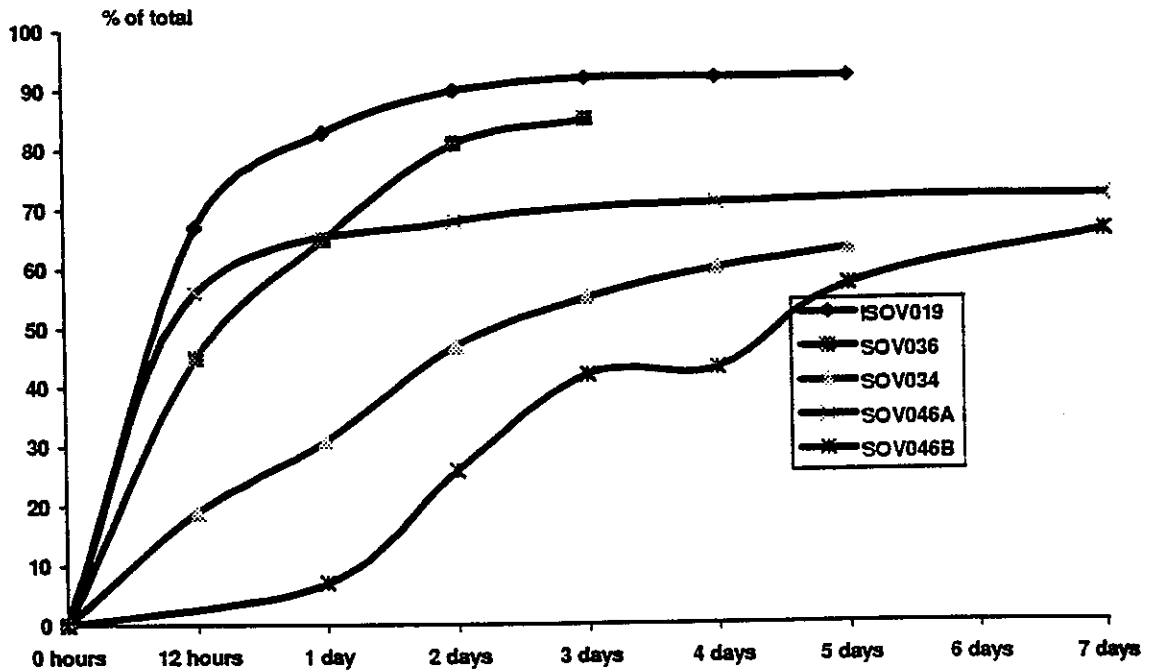
Vol. 24
Ref. 2

Vol 24
Ref. 5

Despite several uncertainties regarding collection of urine, dialysis fluid, and feces, the average rate of recovered excreted gadodiamide in all five studies were high (Fig. 6). The results of the stability measurements revealed no metabolism of gadodiamide injections, even in the study (SOV 046B) with the lowest excretion and the longest follow-up (21 days).

Vol. 24
Ref. 5

Fig. 6. Recovered gadodiamide in urine, stools and/or dialysis fluid in the five studies given as a cumulative fraction of the injected dose.. Please, notice the varying steps on the X-axis.



Other parameters. Several other parameters than those mentioned above have been studied, e.g. serum and urine enzymes, potassium and sodium. The injection of gadodiamide and the slower excretion than in healthy volunteers caused no abnormalities in the parameters. Abnormal parameters, if any, were always due to the underlying renal disease.

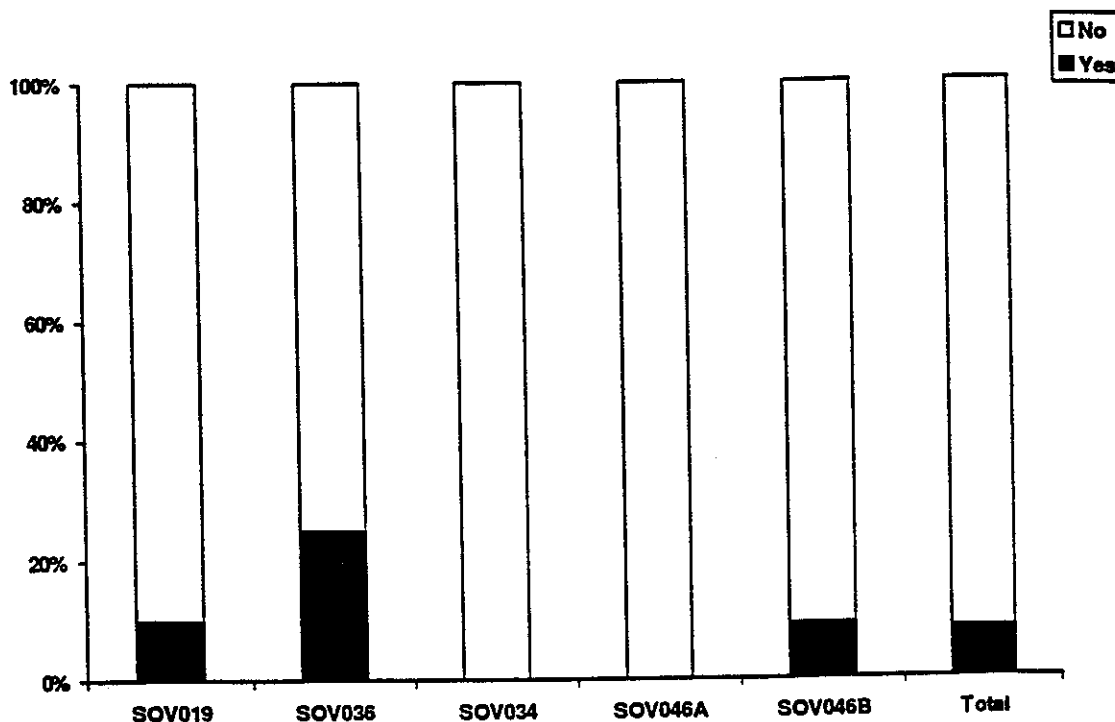
Evaluation of efficacy and safety.

Efficacy. Patients requiring a MR-examination for various reasons were selected for these studies. The diagnostic efficacy of gadodiamide has been well documented already for a variety of indications. All investigators using subjective criteria in their evaluation concluded that gadodiamide was a useful supplement to the unenhanced images. The images have not been subject for review.

Discomfort and adverse events. In the present file, 48 patients received gadodiamide.

Discomfort was reported by 2 of 8 patients in SOV 036, one in each of ISOV 019 and SOV 046B, while no patient reported any discomfort in trials SOV 034 and SOV 046A (Fig. 7).

Fig. 7. Frequency of reported discomfort in the five studies.



A total of 14 adverse events were reported by 10 patients (21%), but only one was considered as due to the contrast medium injection according to the investigator. The reported events were:

- SOV 46B [0 out of 11 patients (0%)]: none;
- SOV 046A [0 out of 9 patients (0%)]: none;
- SOV 036 [4 out of 8 patients (50%)]: palpitation (cardiovascular system), edema** (cardiovascular system), others respiratory system** (respiratory system), pain* (other non specific);
- SOV 034 [2 out of 10 patients (20%)]: fever (nervous system), diarrhoea (gastrointestinal system);
- ISOV 019 [4 out of 10 patients (40%)]: sensation of warmth (local and nonspecific reactions), headache (nervous system), fever (nervous system), myalgia (muscular system), nausea (gastrointestinal system), constipation (gastrointestinal system), gastrointestinal discomfort (gastrointestinal system), sweating (skin).

One (marked with *) was classified by the investigator as moderate, two (marked with **) as severe, whereas the remaining 11 events were considered as mild by the investigators.

In protocol SOV 036 two out of the 8 patients (25%) reported discomfort and in 4 (50%) an adverse event was noticed. Only the moderate adverse event (migrating arthralgia) was classified as drug related, but there were two serious adverse events (acute myocardial infarction, cardiac insufficiency) classified as unrelated to the drug. It is obvious that something went wrong during the performance of the study at that center, but what went wrong is by no means clear from the protocol. However, there is

no evidence that the drug can be due to the very surprising results. Therefore, the discomfort and adverse event data from this protocol should be looked at separately.

It is well known that the frequency of discomfort and adverse events is affected by how the information is obtained (e.g. spontaneous report or systematic interview) at least with regard to mild events (9). This may to some extent explain the different frequencies between protocols ISOV 019, SOV 034, SOV 046A and SOV 046B, in which only mild adverse events and discomfort were reported. In these studies none of the adverse event was considered as related to the gadodiamide. It would not have been surprising if a slightly higher frequency of discomfort and adverse events had been found in this group of patients compared with healthy volunteers or patients with normal kidney function. Patients with severely reduced kidney function or end-stage renal failure excrete drugs over a longer time, they very frequently belong to the high-risk group due to cardiovascular disease and known allergy/hypersensitivity and they take several other drugs. Never-the-less the frequency of discomfort and adverse events in all four studies taken together was not different from that found in healthy volunteers and patients with normal renal function. This indicates that gadodiamide injection is a safe and well tolerated drug also for this specific group.

Vol. 24
Ref. 1,2,4,5

Protocol compliance. There were no protocol violations of importance in ISOV 019, SOV 034, SOV 046A and SOV 046B.

The inclusion of the two heart sick patients in protocol SOV 036 must be considered as an unacceptable violation of the exclusion criteria 8. On page 16 the following statement is written: "Patients to be subjected to the MRI procedure should be examined by the clinician (referring nephrologist) on the day of the MR examination, before the procedure is initiated. Patients should not be allowed to participate further if there are signs of unstable cardiopulmonary disease, psychological imbalance or any other intervening disease". It is obvious that the clinical examination of the patients was inadequate; this is not good clinical practice. According to the protocol both patients arrived at the hospital with symptoms indicating heart problems.

Vol. 24
Ref.3

Discussion.

The amount of comparable information in the literature is limited. The actual study is unique since it is the largest study of the pharmacokinetics and safety of a gadolinium chelate until now with 28 patients having a kidney function between 3 and 30 ml/min. and 20 patients on replacement therapy.

Nephrotoxicity. No obvious signs of nephrotoxicity of gadodiamide were revealed in the present documentation. Similar observations have been reported for other gadolinium-based contrast media. In 21 patients with renal function between 7 and 70 ml/min. (average 34 ml/min.) receiving 0.1 mmol/kg b.w. Gd-DTPA, no patient matched the criteria of acute renal failure (increase in S-creatinine of 88.4 µmol/l or more within 48 hours of injection) (10). Bellin et al. (11) observed no evidence of nephrotoxicity (no change in average S-creatinine and creatinine clearance) within 48 hours after injection of 0.1 mmol/kg b.w. Gd-DOTA with chronic renal failure (GFR < 60 ml/min.). Almost

the same molar dose of a non-ionic low-osmolar iodinated contrast media using for determination of renal clearance or plasma clearance as of a gadolinium-based contrast medium used for MRI revealed no signs of nephrotoxicity (7). Also, injection of 0.2 to 4 mmol/kg b.w. of either Gd-DTPA (10 patients), GdHP-DO3A (4 patients) or gadodiamide (17 patients) in patients with abnormal S-creatinine levels caused no changes in S-creatinine within 48 hours, whereas iodinated contrast media used for X-ray examinations in some of the same patients did so (12). Thus, gadodiamide does not cause changes in the traditional parameters for detection of nephrotoxicity even when used in higher dosage than the standard dose of 0.1 mmol/kg b.w.

Excretion. The half-life of gadodiamide increases as the severity of renal failure increases (Fig. 5) as been found for elimination of iopamidol in renal insufficiency (13).

Nossen et al. (14) examined two groups of patients with Tc-DTPA clearances between 6 and 23 ml/min. (average 14 ml/min.) and 7/13 ml/min. (average 9 ml/min.) The two groups received iodixanol and iohexol, respectively, and around 75% of the iodine was excreted in the urine after 5 days in both groups. During the same time 8% and 6% of the injected contrast medium was recovered from the feces, respectively. In the present study, however, mean recovery of the injected gadodiamide was less than 2% (ISOV 019, SOV 034). The difference between gadolinium chelates and iodinated contrast media concerning excretion via feces is supported by others (4).

*Vol. 24
Ref. 1,2*

The average elimination half-life was extended from around 1 hours in healthy volunteers to 6 to 34 hours in patients with renal function < 30 ml/min. (ISOV 019, SOV 034, SOV 036) and to 54 hours in patients undergoing CAPD (SOV 046B) in the present documentation. Renal insufficiency has also been shown to reduce the recovery rate of other gadolinium chelates. La France et al. (15) studied the excretion of 0.1 and 0.3 mmol/kg b.w. GdHP-DO3A in 24 patients with moderate to severe renal impairment (10-60 ml/min.). The average elimination half-life was extended to 10 hours. After seven days, $86 \pm 13\%$ had been recovered in the urine, while $94 \pm 5\%$ was found in the urine within 24 hours in healthy volunteers. Also, only 48% of injected Gd-DOTA was found in the urine within 24 hours in 4 patients with a creatinine clearance between 10 and 30 ml/min. (1), while 94% of the dose was recovered after the same period in healthy volunteers. After 72 hours the patients with renal impairment had excreted 68% of the dose. This led to a recommendation that in patients with severe renal failure (< 30 ml/min.) it is feasible to perform hemodialysis in order to accelerate the elimination of the agent. Based on the recovery of 63% of the injected Gd-DTPA after 5 days in 3 patients, it was recommended that hemodialysis should be done routinely in such patients (4).

*Vol. 24
Ref. 1-3,
Ref. 5*

In the present studies, the trend is similar: the poorer renal function, the slower recovery of the injected drug outside the body. Thus, it seems evident that body handles gadodiamide in exactly the same way as the other gadolinium chelates are handled. Considering the present results and especially because no metabolites of gadodiamide was found, hemodialysis is not required after gadodiamide injection in patients with renal insufficiency.

Hemodialysis. In SOV 046A less than 1% of the injected gadodiamide remained in the extracellular phase after 4 hemodialysis sessions. This is in accordance with several other studies with gadolinium based contrast media, as five daily dialysis sessions reduced the concentration of Gd-DTPA to 1.5% in blood of the initial concentration (16). Also, 97% of the Gd-DTPA concentration was eliminated in three hemodialysis based on the venous concentration of Gd-DTPA at the end of the dialysis (3). Less than 0.1% of the contrast medium was recovered in the feces. Determination of the drug in the venous blood results in an overestimation of the excretion; therefore gadodiamide was determined in arterial blood in SOV 046A as the arterial blood level represents the actual level in the body.

Vol. 24
Ref. 4

LaFrance et al. (15) administered 0.3 mmol/kg b.w. of GdHP-DO3A to patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis and found the clearance rate of the contrast medium to 97% of that of creatinine clearance and 71% of that of urea clearance. After three regularly scheduled hemodialysis session, approximately 2% of the injected dose remained in the extracellular phase.

It is clear that hemodialysis is effective in removing gadolinium based chelates from the extracellular phase. The difference in percentage of removed drug per session is due to differences in the efficacy of the hemodialysis, which again is due to differences in blood flow, duration, membranes et c.

The recommendation based on the earliest studies was that hemodialysis should be done immediately after the examination, and hemodialysis should either be prolonged or performed in at least three consecutive days. More recent studies have resulted in less strict recommendation and the conclusion of the present study is that removal of gadodiamide by hemodialysis does not require any change in the dialysis schedule of the patient. Similar conclusions have been drawn with regards to iodinated media (17).

Peritoneal dialysis. The volume of distribution in SOV 046B was about 40% higher in the patients undergoing CAPD than in healthy volunteers. This has also been found when the iodinated contrast medium iopamidol is used in similar patients (18). Thus, both types of contrast media distribute not in the extracellular phase but also in the additional fluid in peritoneal cavity of these patients, indicating directly that it is removable by peritoneal dialysis.

Vol. 24
Ref. 5

In the present documentation gadodiamide was removed from the body at an average removal rate of 5 ml/min. In one patient Dörsam et al. (19) found a similar removal rate for Gd-DTPA. Within 7 days approximately 50 to 60 % of iodinated contrast media are removed from the body by CAPD (18,20,21). The same was the case for gadodiamide. Thus peritoneal dialysis is capable of moving both MR and X-ray contrast media from the body.

Adverse events. The frequency of adverse events was very low in the present study despite the fact that the excretion of the drug is prolonged and that it is injected into patients who take several other drugs. Furthermore, the majority of the patients are high-risk patients due to cardiovascular disease and known allergy/hypersensitivity. Even in

such patients gadodiamide seems to be well-tolerated. The frequency of adverse reactions to gadodiamide in this study (2%, 1 reaction) is not different from that (1%) found in patients with normal kidney function, who mostly are low risk patients. In the present documentation some of the patients were followed for up to 21 day; no delayed reaction was reported.

Conclusion

It is well documented that gadodiamide injection at a dose of 0.1 mmol/kg b.w. is safe and well tolerated in patients with severely reduced renal function (GFR < 30 ml/min.) or with end-stage renal failure treated with dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). Gadodiamide behaves in the body exactly as the other well known contrast media for radiological procedures and MRI procedures. Severely reduced renal function or replacement therapy do not contraindicate the use of gadodiamide. No special procedures e.g. daily hemodialysis for three days are necessary.

References

1. Chachuat A, Molinier P, Bonnemain B, Chambon C, Gayet JL. Pharmacokinetics and tolerance of Gd-DOTA (DOTAREM) in healthy volunteers and in patients with chronic renal failure. *Eur Radiol* 1992, 2: 326-329.
2. Van Krahe T, Götz R, Lackner K, Hausstein J, Klementz U, Landwehr P, Heidbreder E, Schuhmann-Giampieri G. Pharmakokinetik von Gadolinium-DTPA bei dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz. *RoeFoe* 1992, 156: 523-526.
3. Lackner K, Krahe T, Götz R, Hausstein J. The dialysability of Gd-DTPA. In: Bydder G, Felix R, Bücheler E, Drayer BP, Niendorf HP, Takahashi M, Wolf K-J (eds.). *Contrast Med MRI, International Workshop 1990*, 321-326.
4. Schuhmann-Giampieri G, Krestin GP. Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 1991, 26: 975-979.
5. Thomsen HS, Dorph S, Larsen S et al. Urine Profiles and Kidney Histology After Ionic and Nonionic Radiologic and Magnetic Resonance Contrast Media in Rats with Cisplatin Nephropathy. *Acad. Radiol* 1995; 2: 675-682.
6. Thomsen HS, Dorph S, Larsen S et al. Chronic Cisplatin Nephropathy, Contrast Media, and Creatinine. *Acad. Radiol* 1996; 3 : S444-S446.
7. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almén T. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure - single or multiple plasma sampling. *Nephrol Dial Transplan* 1996; 11: 521 - 525.
8. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. *J Nuc Med* 1996; 37: 1883-1890.
9. Thomsen HS. Frequency of Acute Adverse Events to a Non-Ionic Low-Osmolar Contrast Medium: The Effect of Verbal Interview. *Pharmacology & Toxicology* 1997; 80, 108-110.
10. Hausstein J, Niendorf HP, Krestin G et al. Renal tolerance of Gadolinium-DTPA/Dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 1992, 27: 153-156.
11. Bellin M-F, Deray G, Assgba U et al. Gd-DOTA: Evaluation of its renal tolerance in patients with chronic renal failure. *Magnetic Resonance Imaging* 1992, 10: 115-118.
12. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *JMRI* 1996, 1: 162-166.
13. Corradi A, Menta R, Cambi V, Maccarini P, Cerutti R. Pharmacokinetics of iopamidol in adults with renal failure. *Arzneim - Forsch/Drug Res* 1990; 40: 830-832.
14. Nossen JØ, Jakobsen JÅ, Kjærsgaard P, Andrew E, Jacobsen PB, Berg KJ. Elimination of the non-ionic contrast media iodixanol and iohexol in patients with severely impaired renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1995, 55: 341-350.

15. LaFrance ND, Parker JR, Lucas TR et al. Clinical investigation of the safety and pharmacokinetics of Gadoteridol Injection in renally impaired patients or patients requiring hemodialysis. Proc Soc Magn Res & Eur Soc Magn Res Med Biol (abstract). 1995, 287.
16. Haustein J, Schuhmann-Giampieri G. Elimination of Gd-DTPA by means of hemodialysis. Eur J Radiol 1990, 11: 227-229.
17. Younathan CM, Kaude JV, Cook MD, Shaw GS, Peterson JC. Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. AJR 1994, 163: 969-971.
18. Donally PK, Burwell N, McBurney A, Ward JW, Walls J, Watkin EM. Clearance of iopamidol, a non-ionic contrast medium, by CAPD in patients with end-stage renal failure. Brit J Radiol 1992, 65: 1108-1113.
19. Dörsam J, Knopp MV, Schad L, Piesche S, Carl W, Oesingmam N. Elimination of gadolinium-DTPA by peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 1228-1230.
20. Moon SS, Bäck S-E, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. Nephron 1995, 70: 430-437.
21. Brook MH, Barry KG. Removal of iodinated contrast material by peritoneal dialysis. Nephron 1973, 12:10-14.

CURRICULUM VITAE

Henrik S. Thomsen

Address (office)

Department of Diagnostic Radiology 54E2,
Herlev Hospital, University of Copenhagen,
Herlev Ringvej 75,
DK-2730 Herlev, Denmark
Phone: +45 44 53 53 00 ext. 278, Fax: +45 42 91 04 80

Born:	1953
M.D. (University of Copenhagen):	1979
ECFMG:	1979
Postdoctoral Scholarship passed (Univ. Calif. San Diego):	1980
Doctoral thesis accepted (University of Copenhagen):	1984
Lecturer in radiology (University of Copenhagen):	1993
Certified radiologist (National Board of Health, Denmark)	1993
Head of MRI, Herlev Hospital, Copenhagen County:	1993
Consultant radiologist, Herlev Hospital:	1995
Acting professor of Radiology, University of Coepnhagen	1997

Publications

192 papers (original articles, review articles, book chapters, editorials and case reports) mainly within the field on uroradiology and contrast media published since 1977.

Scientific presentations:

120 oral or poster presentations given in Denmark, Sweden, Finland, Germany, the Netherlands, France, Italy, Hungary, Bulgaria, Portugal, Austria, Switzerland, United Kingdom, Australia, USA and Canada.

Meetings

Have attended 52 congresses or symposia world wide, including the contrast media research meetings.

Editorial

Member of editorial/scientific committee of the following journals: Annals of Medicine (Finland), Journal de Radiologie (France), Academic Radiology (USA), Abdominal Radiology (USA), European Radiology (Germany). Referee for many journals.

LÆGEMIDDELSTYRELSEN

30. marts 1998

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske

0. D.Sp.Nr.
8956
1. Specialitetens navn
Omniscan
2. Deklaration
Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 20 MHz og 37°C	3,9

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. Lægemiddelform
Injektionsvæske, til intravenøs brug.

4. **KLINISKE OPLYSNINGER**

- 4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

- 4.2 Dosering
Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan. Omniscan bør trækkes op i sprøjten umiddelbar før brug.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. For at sikre komplet injektion af kontrastmiddel kan injektionssystemet gennemskylles med NaCl 0,9%.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS:

Voksne og børn over 6 måneder:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbelttydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml h.h.v. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idiosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte kliniske hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.

Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR <10 ml/min) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan benyttes med forsigtighed hos disse patienter.

4.5 Interaktioner

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Trafikfarlighed

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, ændret smagssans kortvarigt. Anafylaktoide reaktioner er forekommet. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

4.9 Overdosering

Ingen.

Kontrastmidlet kan elimineres ved haemodialyse.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion.

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år: Hætteglas.

2 år: Polypropylenbeholder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur. Beskyttet mod lys.

6.5 Emballage

Hætteglas og polypropylenbeholder.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

6.7 Registreringsindehaver

Nycomed Imaging AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Torshov
N-0401 Oslo
Norge

Ansvarlig for markedsføring

Nycomed Danmark A/S
Langebjerg 1
4000 Roskilde

7. Markedsføringstilladelse nr.

15406

8. Dato for godkendelse/revision af produktresumé

30. marts 1998

17. august 1999

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske, opløsning0. D.Sp.Nr.
89561. Specialitetens navn
Omniscan2. Deklaration
Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 20 MHz og 37°C	3,9
pH 6,0-7,0	
Gadodiamid er letopløseligt i vand	

3. Lægemiddelform
Injektionsvæske, opløsning**4. KLINISKE OPLYSNINGER**4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.4.2 Dosering
Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. For at sikre komplet injektion af kontrastmiddel kan injektionssystemet gennemskylles med NaCl 0,9%.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS:

Voksne og børn:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbelttydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml h.h.v. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idiosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte kliniske hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.

Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR <10 ml/min) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan benyttes med forsigtighed hos disse patienter.

4.5 Interaktioner

Ingen kendte.

- 4.6 Graviditet og amning
Erfaring savnes.
- 4.7 Trafikfarlighed
Ingen mærkning.
- 4.8 Bivirkninger
Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, kortvarigt ændret smagssans. Anafylaktoide reaktioner forekommer. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.
Meget sjældne <1:10.000 inkl. enkeltrapper: Diarré, dyspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, brystmerter
- 4.9 Overdosering
Behandlingen er symptomatisk. Der findes ingen antidot mod Omniscan.
Kontrastmidlet kan elimineres ved haemodialyse.
- 4.10 Udlevering
B.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR.

Gadodiamid udskilles gennem nyrene ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var >30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion.

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år: Hætteglas.

2 år: Polypropylenbeholder.

2 år: Fylt injektionssprøjte.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage.

Fylt injektionssprøjte beskyttes mod frost.

6.5 Emballage

Hætteglas og polypropylenbeholder og fyldt injektionssprøjte.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Ved brug af hætteglas eller polypropylenflasker skal Omniscan trækkes op i sprøjten umiddelbart før brug. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

7. Registreringsindehaver
Nycomed Imaging AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Torshov
N-0401 Oslo
Norge

Repræsentant
Nycomed Amersham A/S
Slotsmarken 15
2970 Hørsholm

8. Markedsføringstilladelse nr.
15406

9. Dato for første markedsføringstilladelse
26. januar 1994

10. Revision af produktresumé
17. august 1999

1. august 2005

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
8956

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Omniscan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 20 MHz og 37°C	3,9
pH	6,0-7,0
Gadodiamid er letopløseligt i vand	

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

Til kardiologiske MRI undersøgelser er produktets indikationer undersøgelse af koronar arteriel sygdom ved myokardisk perfusions MRI (stress/hvile og sene undersøgelser), detektion og lokalisation af koronar arterielle sygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos personer med en kendt eller mistænkt koronar arteriel sygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan.

Til intravenøs bolus injektion ved kardiologisk MRI anbefales anvendelse af en til formålet egnet injektor med op til 8 ml/sek.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. Til kardiologisk MRI kræves to injektioner, en til stress- og en til hvile perfusion. For at sikre komplet injektion af kontrastmiddel kan injektionssystemet gennemskyldes med NaCl 0,9%.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS:

Voksne og børn:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbelttydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml hhv. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

Koronar arteriel sygdom

Dosis til voksne

Den anbefalede dosis til undersøgelse af kardiologisk perfusion er 0,15 mmol/kg legemsvægt

(svarende til 0,3 ml/kg legemsvægt) indgivet som to separate doser på 0,075 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,15 ml/kg legemsvægt) administreret indenfor et interval på ≥ 10 minutter; en til farmakologisk stress undersøgelse efterfulgt af en til hvile undersøgelse.

En passende farmakologisk stress produkt skal administreres via en separat intravenøs slange. For undersøgelse af udelukkende sene optagelser anbefales en dosis på 0,15 mmol /kg legemsvægt.

Koronar arteriel sygdom indikationen er ikke undersøgt hos børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idiosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte kliniske hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.

Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 10 ml/min) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan benyttes med forsigtighed hos disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, kortvarigt ændret smagssans. Anafylaktoide reaktioner forekommer. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

Meget sjældne < 1:10.000 inkl. enkeltrapporter: Diarré, dyspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, brystmerter

4.9 Overdosering

Behandlingen er symptomatisk. Der findes ingen antidot mod Omniscan. Kontrastmidlet kan elimineres ved haemodialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 **Terapeutisk klassifikation**

V 08 CA 03

5.1 **Farmakodynamiske egenskaber**

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt pga. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 **Farmakokinetiske egenskaber**

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 **Prækliniske sikkerhedsdata**

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsvolumen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkelt doser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage.

Fylt injektionssprøjte beskyttes mod frost.

6.5 Emballage

Hætteglas og polypropylenbeholder og fyldt injektionssprøjte.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Ved brug af hætteglas eller polypropylenflasker skal Omniscan trækkes op i sprøjten umiddelbart før brug. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amersham Health AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo
Norge

Repræsentant

Amersham Health A/S
Slotsmarken 15
2970 Hørsholm

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

15406

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

26. januar 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. august 2005

5. februar 2007

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
8956

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Omniscan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved	37° C	780
Viskositet (mPa.s) ved	20° C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved	37° C	1,9
Densitet ved 20° C (kg/l)		1,15
Molar relaxivitet		
r ₁ (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og	37° C	4,6
r ₂ (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og	37° C	5,1
r ₁ (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 20 MHz og	37° C	3,9

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

Til kardiologiske MRI undersøgelser er produktets indikationer undersøgelse af koronar arteriel sygdom ved myokardisk perfusions MRI (stress/hvile og sene undersøgelser), detektion og lokalisation af koronar arterielle sygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos personer med en kendt eller mistænkt koronar arteriel sygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan.

Til intravenøs bolus injektion ved kardiologisk MRI anbefales anvendelse af en til formålet egnet injektor med op til 8 ml/sek.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. Til kardiologisk MRI kræves to injektioner, en til stress- og en til hvile perfusion. For at sikre komplet injektion af kontrastmiddel kan injektionssystemet gennemskylles med NaCl 0,9 %.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS:

Voksne og børn:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbelttydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml hhv. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

Koronar arteriel sygdom:

Dosis til voksne

Den anbefalede dosis til undersøgelse af kardiologisk perfusion er 0,15 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,3 ml/kg legemsvægt) indgivet som to separate doser på 0,075 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,15 ml/kg legemsvægt) administreret indenfor et interval på ≥ 10 minutter; en til farmakologisk stress undersøgelse efterfulgt af en til hvile undersøgelse.

En passende farmakologisk stress produkt skal administreres via en separat intravenøs slange. For undersøgelse af udelukkende sene optagelser anbefales en dosis på 0,15 mmol /kg legemsvægt.

Koronar arteriel sygdom indikationen er ikke undersøgt hos børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan.

Gadodiamid er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73 m²), og til patienter som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetrisk metode.

Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idiosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte kliniske hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.

Patienter med alvorlig nyresvigt og levertransplantationspatienter:

Der har været rapporteret nefrogen systemisk fibrose (NSF) relateret til brug af gadodiamid og enkelte andre kontrastmidler, som indeholder gadolinium, til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73 m²) og til patienter, som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation. Omniscan må derfor ikke bruges til disse patientgrupper (se pkt. 4.3).

Nyfødte og spædbørn:

På grund af ufuldstændig udviklet nyrefunktion hos nyfødte og børn op til 1 år bør Omniscan kun bruges hos disse patienter skal nøje vurdering.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, kortvarigt ændret smagssans. Anafylaktoide reaktioner forekommer. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

Tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF) har været rapporteret med Omniscan

Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Diarré, dyspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, brystmerter

4.9 Overdosering

Behandlingen er symptomatisk. Der findes ingen antidot mod Omniscan. Kontrastmidlet kan elimineres ved hæmodialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt pga. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85 % af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98 % efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolysis og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrene ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25 % af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Gadodiamid (GdDTPA-BMA)
Kaldiamidnatrium
Natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage.
Fyldt injektionssprøjte beskyttes mod frost.

6.5 Emballage

Hætteglas og polypropylenbeholder og fyldt injektionssprøjte.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Ved brug af hætteglas eller polypropylenflasker skal Omniscan trækkes op i sprøjten umiddelbart før brug. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

15406

- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
26. januar 1994
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
5. februar 2007

28. juni 2007

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske, opløsning**0. D.SP.NR.**

8956

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Omniscan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Omniscan injektionsvæske er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved	37° C	780
Viskositet (mPa.s) ved	20° C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved	37° C	1,9
Densitet ved 20° C (kg/l)		1,15
Molar relaxivitet		
r ₁ (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og	37° C	4,6
r ₂ (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og	37° C	5,1
r ₁ (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 20 MHz og	37° C	3,9

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

Til kardiologiske MRI undersøgelser er produktets indikationer undersøgelse af koronar arteriel sygdom ved myokardisk perfusions MRI (stress/hvile og sene undersøgelser), detektion og lokalisation af koronar arterielle sygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos personer med en kendt eller mistænkt koronar arteriel sygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan.

Til intravenøs bolus injektion ved kardiologisk MRI anbefales anvendelse af en til formålet egnet injektor med op til 8 ml/sek.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. Til kardiologisk MRI kræves to injektioner, en til stress- og en til hvile perfusion. For at sikre komplet injektion af kontrastmiddel kan injektionssystemet gennemskylles med NaCl 0,9 %.

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen. Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektion (tidspunkt afhængig af patologi/væv). Kontrast opladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS:

Voksne og børn:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbeltydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml hhv. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

Koronar arteriel sygdom:

Dosis til voksne

Den anbefalede dosis til undersøgelse af kardiologisk perfusion er 0,15 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,3 ml/kg legemsvægt) indgivet som to separate doser på 0,075 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,15 ml/kg legemsvægt) administreret indenfor et interval på ≥ 10 minutter; en til farmakologisk stress undersøgelse efterfulgt af en til hvile undersøgelse.

En passende farmakologisk stress produkt skal administreres via en separat intravenøs slange. For undersøgelse af udelukkende sene optagelser anbefales en dosis på 0,15 mmol /kg legemsvægt.

Koronar arteriel sygdom indikationen er ikke undersøgt hos børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan.

Gadodiamid er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73 m²), og til patienter som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idiosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte kliniske hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.

Patienter med alvorlig nyresvigt og levertransplantationspatienter:

Der har været rapporteret nefrogen systemisk fibrose (NSF) relateret til brug af gadodiamid og enkelte andre kontrastmidler, som indeholder gadolinium, til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73 m²) og til patienter som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation. Omniscan må derfor ikke bruges til disse patientgrupper (se pkt. 4.3).

Der er indberetninger om tilfælde af NSF hos patienter med moderat nyresvigt (GFR <60 ml/min/1,73m²) med gadodiamid. Omniscan bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Hæmodialyse kort tid efter indgift af Omniscan kan være en hjælp til at fjerne Omniscan fra kroppen hos de patienter, som allerede er i dialyse. Der er intet belæg for at iværksætte hæmodialyse som forebyggelse eller behandling af NSF hos patienter, der ikke allerede er i hæmodialyse.

Nyfødte og spædbørn:

På grund af ufuldstændig udviklet nyrefunktion hos nyfødte og børn op til 1 år bør Omniscan kun bruges hos disse patienter efter nøje vurdering.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, kortvarigt ændret smagssans. Anafylaktoide reaktioner forekommer. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.

Tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF) har været rapporteret med Omniscan

Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Diarré, dyspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, brystmerter

4.9 Overdosering

Behandlingen er symptomatisk. Der findes ingen antidot mod Omniscan.

Kontrastmidlet kan elimineres ved haemodialyse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt pga. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85 % af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98 % efter 24 timer.

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betyden-
de virkninger på det kardiovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen el-
ler kun ubetydelige virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement ak-
tiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human eryth-
rocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på
antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i
ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration. Eli-
minationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolu-
men udgør ca. 25 % af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀
hos mus var > 30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkelt-doser eller gentagen
dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet
til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel,
paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved
teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA)
Kaldiamidnatrium
Natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage.
Fylt injektionssprøjte beskyttes mod frost.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas og polypropylenbeholder og fyldt injektionssprøjte.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Ved brug af hætteglas eller polypropy-
lenflasker skal Omniscan trækkes op i sprøjten umiddelbart før brug. Kontrastmiddel, der
ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo
Norge

Repræsentant

GE Healthcare A/S
Huginsvej 8
3400 Hillerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

15406

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

26. januar 1994

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. juni 2007

Bilag 12

BEK nr 1237 af 12/12/2005 Gældende

Offentliggørelsesdato: 16-12-2005

Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Den fulde tekst

Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.¹⁾

I medfør af § 55 og § 104, stk. 2, i lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler, fastsættes:

*Anvendelsesområde, definitioner m.v.***§ 1.** Denne bekendtgørelse omfatter

- 1) lægemidler, som er godkendt ved en markedsføringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, jf. lægemiddellovens § 7, eller Europa-Kommissionen,
- 2) magistrelle lægemidler,
- 3) homøopatiske lægemidler, og
- 4) lægemidler, der anvendes som følge af en særlig udleveringstilladelse, jf. lægemiddellovens § 29, stk. 1.

Stk. 2. Bekendtgørelsen omfatter ikke formodede bivirkninger, der optræder under et klinisk forsøg, som Lægemiddelstyrelsen har meddelt tilladelse til i medfør af lægemiddellovens § 88, stk. 1.

§ 2. Ved en bivirkning forstås en skadelig og utilsigtet reaktion fremkaldt af et lægemiddel, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker eller dyr med henblik på at forebygge, diagnosticere eller behandle sygdom eller ændre, genopbygge, korrigere eller påvirke en fysiologisk funktion.

Stk. 2. Ved en eksponeringsreaktion forstås en skadelig og utilsigtet reaktion, som indtræder hos mennesker efter kontakt med et lægemiddel til dyr.

Stk. 3. Ved en alvorlig bivirkning fremkaldt af et lægemiddel til mennesker forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

Stk. 4. Ved en alvorlig bivirkning fremkaldt af et lægemiddel til dyr forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende eller medfører betydelig invaliditet, produktionsnedsættelse eller uarbejdsdygtighed, er en medfødt anomali eller fødselsskade, eller som resulterer i vedvarende eller langvarige symptomer hos det behandlede dyr.

Stk. 5. Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresumeeet.

Stk. 6. Ved sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring forstås en farmako-epidemiologisk undersøgelse eller et klinisk forsøg, der udføres i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen, og som gennemføres med henblik på at identificere og undersøge, eller kvantificere en sikkerhedsrisiko i forbindelse med et godkendt lægemiddel.

Stk. 7. Ved misbrug af lægemidler forstås vedvarende eller sporadisk, tilsigtet overdrevent brug af lægemidler til mennesker, som ledsages af skadelige fysiske eller psykologiske virkninger.

Stk. 8. Ved ikke foreskrevet anvendelse forstås anvendelse af et lægemiddel til dyr, som ikke er i overensstemmelse med produktresumeeet, herunder forkert brug og alvorlig misbrug af lægemidlet.

Pligt til indberetning af bivirkninger ved lægemidler

§ 3. Læger, tandlæger og dyrlæger skal til Lægemiddelstyrelsen indberette alle formodede bivirkninger og formodede eksponeringsreaktioner, de får formodning om hos mennesker eller dyr, de har i behandling.

Stk. 2. For lægemidler omfattet af § 1, stk. 1, nr. 1 og 3, gælder indberetningspligten i stk. 1 kun i de første 2 år efter faktisk markedsføring af lægemidlet er påbegyndt eller særlig udlevering. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede bivirkninger og eksponeringsreaktioner, de pågældende får formodning om hos mennesker og dyr, de har i behandling.

Stk. 3. Læger, tandlæger og dyrlæger skal efter anmodning fra Lægemiddelstyrelsen udlevere oplysninger fra journaler, obduktionserklæringer og andet lignende dokumentationsmateriale til brug for styrelsens behandling af bivirkningsindberetninger.

Adgang til indberetning af bivirkninger ved lægemidler

§ 4. Andre sundhedspersoner end de i § 3 nævnte, patienter, pårørende og dyreejere kan til Lægemiddelstyrelsen indberette alle bivirkninger og eksponeringsreaktioner ved lægemidler, de får formodning om.

*Indberetning af bivirkningsdata***§ 5.** En indberetning skal mindst indeholde følgende oplysninger:

- 1) identifikation af det mistænkte lægemiddel eller aktive stof,
- 2) en beskrivelse af den formodede bivirkning eller eksponeringsreaktion,
- 3) oplysninger om den berørte patients fødselsdato, køn, alder eller initialer, og
- 4) identifikation af indberetteren.

Stk. 2. Indberetning kan foretages på et skema, der kan hentes på Lægemiddelstyrelsens netsted, ved henvendelse til Lægemiddelstyrelsen eller på et apotek.

Stk. 3. Lægemiddelstyrelsen kan fastsætte regler om udformning af de indberetninger, der er nævnt i §§ 3 og 4.

Stk. 4. En fortegnelse over de lægemidler, hvor der er påbegyndt faktisk markedsføring inden for de seneste to år, offentliggøres på Lægemiddelstyrelsens netsted. Fortegnelsen kan desuden fås ved henvendelse til Lægemiddelstyrelsen.

Straf

§ 6. Med bøde straffes den, der overtræder § 3.

Stk. 2. Der kan pålægges selskaber m.v. (juridiske personer) strafansvar efter reglerne i straffelovens 5. kapitel.

Stk. 3. I forskrifter, der udstedes i henhold til denne bekendtgørelse, kan der fastsættes straf af bøde for overtrædelse af bestemmelserne i forskrifterne.

Ikrafttrædelse

§ 7. Bekendtgørelsen træder i kraft den 17. december 2005.

Stk. 2. Bekendtgørelse nr. 589 af 26. juni 2003 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. ophæves.

Indenrigs- og Sundhedsministeriet, den 12. december 2005

Lars Løkke Rasmussen

/Paul Schüder

Officielle noter

¹⁾ Bekendtgørelsen indeholder bestemmelser, der gennemfører Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF og direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af henholdsvis en fællesskabskodeks for human- og veterinærmedicinske lægemidler som senest ændret ved direktiv 2004/27/EF om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, og direktiv 2004/28/EF om ændring af direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (EF-Tidende L 136, 30. april 2004, s. 34-57 og s. 58-84), Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/24/EF af 31. marts 2004 om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår traditionelle plantelægemidler (EF-Tidende L 136, 30. april 2004, s. 85-90).

Peter Marckmann, Lone Skov, Kristian Rossen, James Goya Heaf og Henrik S. Thomsen:
Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis.
Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 22, nr. 11, november 2007.

Lægemiddelstyrelsen har ikke tilladelse fra rettighedsindehaveren til at gengive artiklen.

Et kort resumé af artiklen (et såkaldt abstract) er tilgængeligt på internettet på adressen:
<http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/22/11/3174>

Casper Rydahl, Henrik S. Thomsen og Peter Marckmann:
High Prevalence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Chronic Renal Failure Patients
Exposed to Gadodiamide, a Gadolinium-Containing Magnetic Resonance Contrast Agent.
Investigative Radiology, Volume 43, nr. 2, februar 2008.

Lægemiddelstyrelsen har ikke tilladelse fra rettighedsindehaveren til at gengive artiklen.

Et kort resumé af artiklen (et såkaldt abstract) er tilgængeligt på internettet på adressen:
<http://www.investigativeradiology.com/pt/re/invradiology/abstract.00004424-200802000-00007.htm;jsessionid=HhfSpshfwbHcVw0DNHYNrnbcmJ9DbY8VmS7QrHcxYThh4kpP4Rhv!-1013551081!181195628!8091!-1>

Omniscan® – toksikologi

De toksikologiske undersøgelser af Omniscan® (gadodiamid) er udført for knap en snes år siden. Der foreligger i alt 4 undersøgelser med gentagen dosering ved intravenøs indsprøjtning, nemlig¹:

- Et 21-dages forsøg i rotter behandlet 3 gange pr. uge med 0, 0,1, 2 eller 5 mmol/kg (i alt 9 doser)
- Et 28-dages forsøg i rotter behandlet dagligt med 0, 0,01, 0,05 eller 0,25 mmol/kg (i alt 28 doser)
- Et 22-dages forsøg i cynomolgus-aber behandlet 3 gange pr. uge med 0, 0,1 eller 5 mmol/kg (i alt 9 doser)
- Et 28-dages forsøg i cynomolgus-aber behandlet dagligt med 0, 0,05, 0,25 eller 1,25 mmol/kg (i alt 28 behandlinger).

I begge rotteforsøg forekom der hudforandringer i form af hårtab, hudfortykkelse, sår- og skorpedannelse i nogle af de dyr, som fik den højeste dosis. Hverken virksomheden bag Omniscan® eller Sundhedsstyrelsen tillagde disse forandringer klinisk betydning i forbindelse med ansøgningen om godkendelse af produktet. Det kan skyldes flere faktorer:

- For det første forekom hudforandringerne kun hos kun rotter, der blev behandlet gentagne gange med doser over den daværende dosering på 0,1 mmol/kg legemsvægt.
- For det andet var der ingen hudforandringer hos aber, som biologisk set står mennesket nærmere, end rotter gør.
- For det tredje anførte ansøgeren i sin ekspertrapport overbevisende grunde til, at forandringerne skyldtes, at behandlingen medførte en forøget udskillelse af zink og dermed zinkmangel. Rotter er kendte for at reagere på zinkmangel med hudforandringer.

Først for nylig har firmaet Bayer-Schering fremlagt forsøgsresultater, som viser, at hudforandringer fremkaldt hos rotter ved behandling med gadodiamid 2,5 mmol/kg i 5 dage pr. uge i 4 uger (i alt 20 doser) er sammenlignelige med NSF hos mennesker og ledsaget af aflejring af gadolinium i huden, men ikke af zinkmangel.²

Rotten må i dag anses for en relevant model for NSF. Det giver derfor mening at beregne sikkerhedsfaktoren for NSF baseret på de oprindelige data om rotter.

Den laveste (mest konservative) kumulerede toksiske dosis (LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level) var $28 \times 0,25 = 7$ mmol/kg. Den laveste (mest konservative)

¹ Harpur ES et al.: Preclinical Safety Assessment and Pharmacokinetics of Gadodiamide Injection, a New Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. Investigative Radiology 1993;28(Supplement 1):S28-S43.

² Sieber MA et al.: A preclinical study to investigate the development of nephrogenic systemic fibrosis: a possible role for gadolinium-based contrast media. Investigative Radiology 2008;43(1):65-75.

kumulerede ikke-toksiske dosis (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) var $28 \times 0,05 = 1,4$ mmol/kg. Da rotter har et højere stofskifte pr. kg legemsvægt end mennesker, omregnes disse doser til humane ækvivalenter ved at dividere med en omregningsfaktor på 7.³ På denne baggrund forventes der ikke hudforandringer hos mennesker behandlet med i alt indtil 1,4/7 svarende til 0,2 mmol/kg, mens hudforandringer kan forventes hos mennesker behandlet med doser, som i alt er lig med eller større end 7/7 svarende til 1 mmol/kg.

Kliniske data

Gadodiamid udskilles uomdannet gennem nyrerne. Ved normal nyrefunktion er halveringstiden kort, nemlig 70-75 minutter hos raske mennesker og aber og 18 minutter hos rotter.^{1,4} Hos patienter med stærkt reduceret nyrefunktion (GFR [glomerulær filtrationsrate] = 2-10 ml/minut) var halveringstiden 13,4-89,2 timer; hos nyrepatienter i hæmodialyse var den 2,1-3,5 timer, og hos patienter i ambulantlyt peritonealdialyse var den 45,7-63,6 timer.⁴

Da gadodiamid har såkaldt førsteordenskinetik, er organismens belastning med stoffet ligefrem proportional med halveringstiden. Hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion kan belastningen således være indtil 70 gange så stor som hos patienter med normal nyrefunktion, selv om dosis er den samme.

Den eventuelle sammenhæng mellem Omniscan og udviklingen af NSF er undersøgt i et retrospektiv *case-control* studie af 38 patienter med svær kronisk nyresygdom (CKD5; GFR < 15 ml/min).⁵ Heraf havde halvdelen udviklet NSF, mens resten ikke havde NSF og fungerede som kontrolgruppe. Studiet viste, at der var en statistisk signifikant sammenhæng mellem den kumulerede dosis af Omniscan og risikoen for NSF (0,41 mmol/kg hos patienter med NSF mod 0,31 mmol/kg hos patienter uden NSF; P = 0,05). Der var ligeledes en statistisk signifikant sammenhæng mellem den kumulerede dosis og sværhedsgraden af NSF (0,49 mmol/kg hos patienter med svær NSF mod 0,33 mmol/kg hos patienter med lettere grader af NSF; P = 0,02). Det fremgår af publikationen fra Herlev Hospital, at Omniscan i en årrække var det eneste MR kontrastmiddel, sygehuset brugte til patienter med nyresvigt, og at den sædvanlige dosering var 0,3 mmol/kg. Den højeste kumulerede dosis angives at have været 1 mmol/kg, hvilket svarer til 3 scanninger per patient.

Toksikologisk vurdering

På baggrund af ovenstående må det konstateres:

³ Voisin EM et al.: Extrapolation of Animal Toxicity to Humans: Interspecies Comparisons in Drug Development. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1990;12:107-116.

⁴ Joffe P et al.: Pharmacokinetics of Gadodiamide Injection in Patients with Severe Renal Insufficiency and Patients Undergoing Hemodialysis or Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Academic Radiology* 1998;5:491-502.

⁵ Marckmann P et al.: Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22:3174-3178.

- NSF opstår ved forgiftning med gadolinium.
- Sygdommen kan reproduceres i forsøgsdyr (rotter).
- Risikoen for forgiftning med et gadoliniumholdigt kontrastmiddel afhænger af bæremolekylets egenskaber, patientens nyrefunktion, doseringen samt antallet af behandlinger og afstanden mellem dem.

Lægemiddelstyrelsen

28. februar 2008

Peter Marckmann, Lone Skov, Kristian Rossen, Anders Dupont, Mette Brimnes Damholt, James Goya Heaf og Henrik S. Thomsen:
Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging.
Journal of the American Society of Nephrology, Volume 17, Nr. 9, september 2006.

Lægemiddelstyrelsen har ikke tilladelse fra rettighedsindehaveren til at gengive artiklen.

Artiklen er tilgængelig på internettet på adressen:
<http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/17/9/2359>



Undersøgelse af sikkerheden ved MR-kontrastmidlet Omniscan®

Lægemeddelstyrelsen har besluttet at undersøge sikkerheden ved anvendelse af MR-kontrastmidlet Omniscan®, der indeholder gadolinium. Det sker efter, at læger i Danmark har rejst mistanke om, at Omniscan® kan forårsage bivirkninger, som man ikke hidtil har været opmærksom på.

De mistænkte bivirkninger er tiltagende dannelse af bindevæv i huden, der fortykkes og bliver ru og hård. Tilstanden, der betegnes 'nefrogen fibroserende dermopati' eller 'nefrogen systemisk fibrose', er kun observeret hos patienter med en betydelig nedsat nyrefunktion.

Lægemeddelstyrelsen har kendskab til i alt 20 danske patienter samt 5 patienter i Østrig, der har oplevet den mistænkte bivirkning. På verdensplan er der registreret ca. 200 tilfælde, hvoraf de fleste er registreret i USA.

Det er ikke dokumenteret, at hudforandringerne skyldes Omniscan®, men bivirkningsrapporterne udløser behov for yderligere undersøgelser. Disse vil blive foretaget i tæt samarbejde med firmaet, der markedsfører Omniscan®, med de læger der har rejst mistanken samt med de øvrige myndigheder i EU.

Lægemeddelstyrelsen har sendt forespørgsel til myndighederne i EU for at få oplyst, om disse har registreret lignende tilfælde. Forespørgslen gælder alle kontrastmidler, der indeholder gadolinium. Dette sikkerhedsspørgsmål vil senere i år blive behandlet i EU's bivirkningskomité (Pharmacovigilance Working Party).

Omniscan® markedsføres i hele EU samt i en række lande uden for EU. Det har været på markedet siden begyndelsen af 90'erne. Det anslås, at ca. 5 millioner patienter undersøges med kontrastmidlet hvert år, og at i alt ca. 30 millioner patienter er blevet undersøgt med kontrastmidlet siden det blev markedsført. I Danmark bliver ca. 17.500 patienter undersøgt med kontrastmidlet hvert år. Ca. 400 patienter med betydelig nedsat nyrefunktion er blevet undersøgt siden januar 2002. Heraf er der observeret 20 tilfælde af 'nefrogen fibroserende dermopati'.

Lægemeddelstyrelsen informerer løbende, når der kommer nye oplysninger i sagen.

Fra faktaboksen til højre kan du læse produktresumé for Omniscan®.

Yderligere oplysninger kan fås ved henvendelse til **Doris I. Stenver**, Forbrugersikkerhed, telefon 4488 9247, mobil telefon 2246 0979.

Lægemeddelstyrelsen, den 29. maj 2006

Dokumentet er udskrevet fra [Laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk) den 08.03.2008

[http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=8936&print=true)

[artikelID=8936&print=true](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=8936&print=true)

Lægemeddelstyrelsen · Axel Heides Gade 1 · 2300 Kbh S

Tlf.: +45 44 88 95 95 · Fax: +45 44 88 95 99 · E-mail: dkma@dkma.dk



Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norway

Tel +47 23 18 50 50
Fax +47 23 18 60 00

August 04, 2006

Dear Healthcare Professional,

GE Healthcare¹ and The Danish Medicines Agency would like to inform you of an issue that has come to our attention. Two European hospitals² have reported twenty-five cases of a rare disease called Nephrogenic Fibrosing Dermopathy or Nephrogenic Systemic Fibrosis (NFD/NSF) after the administration of Omniscan™ (gadodiamide), a gadolinium-based MRI contrast agent. The reactions have occurred over a period of four years.

NFD/NSF is a rare condition which according to available information has only been observed in patients with chronic, severely impaired renal function. At present there is no evidence that other patient groups are at risk of developing this disease. NFD/NSF leads to increased formation of connective tissue in the skin which then becomes thickened, coarse and hard sometimes leading to contractures.

GE Healthcare is working with the reporting hospitals and experts in the field to conduct a thorough investigation of these cases. This investigation is performed in close collaboration with the US Food and Drug Administration, the Danish Medicines Agency and other EU Regulatory Authorities, who are making further inquiries about the occurrence of this disease after the administration of all gadolinium-based MRI contrast media. To date, a causal relationship between NFD/NSF and these agents has not been established.

Omniscan is marketed in many countries world-wide and was first approved in 1993. It is estimated that about 5 million patients are administered Omniscan each year, and that a total of about 30 million patients have been administered Omniscan since its introduction to the market.

As more information becomes available GE Healthcare and The Danish Medicines Agency will provide updates on the GE Healthcare web site [<http://www.omniscan-news.com/letter.shtml>]³ and the agency website [www.laegemiddelstyrelsen.dk]. GE Healthcare Medical and Professional Services at +44 1494 542612 can also be contacted for more information.

All health care professionals are advised to report potential similar cases to The Danish Medicines Agency.

Sincerely,

Hugo Flaten, MD
Vice President Global Pharmacovigilance
GE Healthcare

Contact details for The Danish Medicines Agency
Dr. Doris Stenver, The Danish Medicines Agency, Axel Heides gade 1, DK-2300 København S; tel +4488 9247

¹ The marketing authorization holder for Omniscan®

² In Denmark (20 cases) and Austria (5 cases)

³ Information can also be located at (<http://www.icnfd.org>), which includes a registry of recorded NFD / NSF cases and on the FDA website www.fda.gov/cder/drug/infopage/qcca

Item: NSF/NFD follow-up To update the Danish Medicines Agency (DMA), Copenhagen, DK	Date/Time: 11 September 2006 11:00-12:30
	Reporter: Burkhard Roessink
Participants: Dr Doris I Stenver, Chief Medical Officer, Consumer Safety Dept., DMA Gert Rode. Admin. Dir., GE Healthcare Danmark Dr Hugo Flaten (HF), VP Global Pharmacovigilance, GE Healthcare, Oslo Dr Burkhard Roessink (BURO), Sr Medical Advisor, GE Healthcare, Oslo	
Documents handed over: NSF/NFD update slide CIOMS I forms of all 48 cases + related literature article Line listing of all cases by country, line listing of all cases by reaction term Tabulation of unapproved cases Tabulation of NSF/NFD by renal function Publication by Swaminathan on erythropoietin and NSF	

HF presented the attached Nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermatopathy (NSF/NFD) update slide:

- Per 08-Sep-2006, GE Healthcare's safety database consists of 48 approved cases of NSF/NFD and about 31 unapproved cases (insufficient cases because of very brief notification, eg., "15-20 cases of NSF")
- DDL ("Dear Doctor Letter", Dear Healthcare Professional Communication) have been distributed in several countries in close cooperation with national health authorities. DDL have been sent in Denmark and Norway, one in Sweden is close distribution.
- Comment on the interpretation "200 cases associated with Gadolinium or Omniscan" of a particular statement given on the website of Dr Cowper's ICNFDR registry. The website says that each patient where information on exposition to Gd is available has been exposed to Gd. Exposure data is available only in an unknown number of cases.
- GE Healthcare uses MedDRA v8.0 which, unlike v9.0, does not include "Nephrogenic fibrosing dermatopathy". Therefore NFD is coded to "Skin fibrosis", and NSF is coded to "Fibrosis" in our reports.
- The Nephrology Dept. at Herlev hospital (contact Dr Marckmann) informed GE Healthcare some days before that they do not wish a co-operation in an epidemiological study of exposed and unexposed cases. Reasons were not provided.

We informed Dr Stenver that GE Healthcare was invited by the FDA to propose class label wording, and that our proposal is to be sent this week. Dr Stenver wishes a similar proposal for changes to SPCs in Denmark and other European countries.

Dr Stenver re-emphasized that, within Europe, NSF/NFD is perceived as a potential class effect at the time being.

The possible role of other factors, eg. erythropoietin (which is a growth factor) or acidosis were discussed. Other possible factors have been mentioned as well, eg, additional

chelating agents. Dr Stenver summarised that there seem to be two factors (ie, kidney failure and Gd) plus an unknown other factor/s.

Dr Stenver asked about results from or our plans with regard to animal studies. GE Healthcare's Preclinical Sciences group re-assessed available histologic preparations, nothing relevant in the context of NSF was discovered.

Dr Stenver expressed that the EU, based on guidelines, would expect us to deliver a statement regarding our experience or plans with animal studies.

The Danish Medicines Agency will prepare an assessment report based on information provided by all involved manufacturers. This report will be forwarded to the EU Pharmacovigilance Party for the meeting at mid November 2006.

Main points and conclusions of the meeting:

- As per 08-Sep-2006: 48 cases of NSF/NFD following Omniscan and about 31 unapproved cases.
- GE Healthcare is expected to deliver on animal studies.
- GE Healthcare has been asked to propose changes to the SPCs in Denmark and other European countries based on the proposed wording submitted to the FDA.
- Causation of NSF is multifactorial: kidney failure and gadolinium are associated with the disease, a third unknown factor is postulated (eg, erythropoietin).
- At the time being, NSF/NFD is regarded a potential class effect.
- The meeting of the PhVWP (EU pharmacovigilance working party) mid November 2006 will not be a public one, manufacturers will likely not be invited. DMA will provide an assessment report.

Actions:

GE Healthcare:

Statement on study in animals.

GE Healthcare:

Propose changes to the SPCs in Denmark and other European countries based on the wording submitted to the FDA.

Bilag 20

sundhed.dk

Århus Universitetshospital
Skejby **midt****MR skanning med kontraststof til svært nyresyge patienter**

Der er ingen grund til bekymring for MR skanning

Tilbuddet til svært nyresyge patienter på Skejby Sygehus er ændret, efter der er opstået mistanke om, at disse patienter kan få en alvorlig hudsygdom ved brug af kontraststof. Ved alle andre patienter bruges kontraststoffet fortsat – og her er ingen ricisi eller grund til bekymring.

Ændringen sker efter en dansk undersøgelse har rejst mulighed for, at nyrepatienter risikerer at blive ramt af den alvorlige sygdom Nefrogen Systemisk Fibrose (NSF), hvis de bliver udsat for kontraststoffer, som indeholder gadolinium, i forbindelse med MR skanninger.

Danske forskere undersøgte 19 patienter, som var ramt af sygdommen. De havde alle været udsat for kontraststoffet, typisk i forbindelse med en undersøgelse af blodkarrene, og har derefter udviklet sygdommen i løbet af dage eller uger. Tretten personer udviklede moderate til svære handikaps, mens fire personer døde flere måneder efter MR skanningen. Den danske forskergruppe på Herlev Sygehus under ledelse af 1. reservelæge Peter Marckmann fandt ingen andre hændelser, som var fælles for de ramte, og de konkluderede derfor, at gadoliniumholdigt kontraststof kan forårsage NSF hos patienter med svær nyresvigt. Det skal dog påpeges, at en nøjagtig gennemgang af patienternes medicinforbrug ikke var gjort op.

Sygdommen har kun været kendt i 10 år, hvilket er den samme periode, som MR kontraststoffet har været anvendt til nyrepatienter, men hvor også en række andre nye behandlinger, stoffer og procedurer er taget i brug. Sygdommen rammer udelukkende patienter med nyresvigt, og der findes ingen kendt behandling for NSF. De indledende symptomer er hævelse, rødme, kløe og smerter i benene, hvorefter huden på benene bliver tykke og stive. I de værste tilfælde bliver huden så stiv, og smerterne så kraftige, at patienter mister evnen til at gå. Sygdommen ledsages af systemiske påvirkninger af myokardie, lunger og muskler. Sygdommen findes definitivt ved histopatologiske og immunohistologiske undersøgelser af biopsiprøver. Undersøgelsen har betydet, at den danske Lægemiddelstyrelse og den amerikanske Food and Drug Administration sommeren 2006 har udsendt en advarsel om sygdommen på deres hjemmesider. Det fremgår, at alle gadoliniumholdige MR kontraststoffer bliver undersøgt for en mulig sammenhæng med denne sygdom.

Danske radiologiske afdelinger, herunder den på Skejby Sygehus, tog konsekvensen af de nye oplysninger og lavede en ændring af praksis, bl.a. ved henvisning af svært nyreskadede patienter til andre modaliteter eller brug af alternative gadoliniumholdige kontraststoffer. Desuden er der foretaget undersøgelser hos en lang række lignende radiologiske MR centre og nefrologiske afdelinger, men det er dog påfaldende, at lignende tilfælde af NSF endnu ikke har kunnet dokumenteres ved andre danske sygehuse. Ved Skejby Sygehus har man i en årrække behandlet den samme patientgruppe som Herlev Sygehus med samme kontraststoffer uden at man har kunnet påvise ét eneste tilfælde af NSF. Dette forhold er et meget godt udgangspunkt for de videre undersøgelser med tanke på at finde årsagsforholdene ved NSF.

Der er efterfølgende etableret en tæt kontakt mellem alle kontraststoffirmaer og Lægemiddelstyrelsen med hensyn til udredning af en mulig kausal effekt af alle gadolinium-stoffer, bl.a. med statusmøde på Skejby Sygehus den 24. oktober. Retrospektive studier har således givet grund til yderligere fund af NSF af nyrepatienter, der har været til MR skanning, med i alt ca. 50 kendte tilfælde på verdensplan (med hovedparten i DK, Østrig og USA). Dette skal sættes i relation til de 4-500 antal NSF patienter kendt globalt. Etiologisk vurdering er desuden blevet forsøgt belyst i samarbejde med eksperter inden for nefrologi, dermatologi, radiologi og eksperimentelle forskningsinstitutioner.

MR kontraststoffer har hidtil været betragtet som et sikkert og ufarligt farmakologisk lægemiddel. De anvendes i forbindelse med 5-8 mio MR skanninger årligt med umiddelbar diagnostisk anvendelse til udredning af en lang række patologiske tilstande; en modalitet der ikke uden videre lader sig erstatte af andre teknikker. Derimod kan konsekvensen af NSF-sagen blive en vis indskrænkning af brugen – heriblandt krav om forudgåen estimat af GFR i potentielt nyresyge patienter, eller dialyse til udvaskning af gadolinium-stofferne efter MR skanning. På FDA's hjemmeside gives følgende råd: Gadoliniumholdige kontrastmidler, specielt i høje doser, skal bare bruges hvis det synes klart nødvendigt hos patienter med alvorlig nyresvigt (dialysepatienter eller patienter med GFR under 15 ml/min).

Som konklusion må det siges, at der endnu ikke er fundet evidens for sammenhængen mellem brug af gadoliniumholdige MR kontraststoffer og udvikling af NSF, hverken Lægemiddelstyrelsen eller firmaet bag stoffet (GE Healthcare) har fundet anledning til at ændre retningslinjerne for anvendelse af disse stoffer til klinisk brug.

Der vil meget sandsynligt dog snart foreligge en revideret klinisk vejledning til anvendelse af disse MR kontraststoffer. Som tilsynshavende myndigheds organ vil den danske Lægemiddelstyrelse følge sagen og rapportere om status og give anledning til eventuelle skærpede krav. Afslutningsvist bør det understreges, at for det

[Mere information](#)[Kontakt redaktionen](#)

overvældende store flertal af patienter, som har behov for MR undersøgelser, er der ingen fare for at få denne sygdom.

Publiceret: 31. oktober 2006

Artikel-id: 2681061031075607

Udskrift fra www.sundhed.dk, 19. marts 2008 kl. 11:17

Udskrift af dette dokument må kun anvendes med kildeangivelse, uden ændring af materialet og kun til ikke-kommerciel brug. Hvis udskriften indeholder fortrolige personoplysninger, skal det ved opbevaring og senere makulering sikres at disse oplysninger ikke kommer uvedkommende i hænde.

Bilag 21**Nye anbefalinger for brug af MR-kontrastmidler hos nyrepatienter**

EU's bivirkningskomité¹ har vurderet sikkerheden ved brug af MR-kontrastmidler med gadolinium. Vurderingen har vist, at der er behov for at ændre anbefalingerne for brugen af disse midler hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Anbefalingerne er ændret efter en bestyrket mistanke om, at brugen af disse MR-kontrastmidler kan medføre en sjælden alvorlig bivirkning: Nefrogen systemisk fibrose (se nedenfor). Mistanken er især knyttet til MR-kontrastmidlet Omniscan®, men det kan ikke udelukkes, at et eller flere af de øvrige gadolinium-holdige kontrastmidler kan have denne bivirkning.

Gadolinium-holdige MR-kontrastmidler markedsført i EU

Omniscan® (gadodiamide)
Magnevist® (gadopentetic acid)
Multihance® (gadobenic acid)
Gadovist® (gadobutrol)
Vasovist® (gadofosveset)
Dotarem® (gadoteric acid)
Prohance® (gadoteridol)
Primovist® (gadoxetic acid)

Ændrede anbefalinger – Omniscan®

MR-kontrastmidlet **Omniscan®** bør ikke bruges (er kontraindiceret) hos patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller hos patienter, som har fået - eller skal gennemgå - levertransplantation, med risiko for påvirket nyrefunktion. Nyfødte og børn op til 1 år må kun efter nøje vurdering behandles med **Omniscan®**, fordi nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet.

Ændrede anbefalinger – øvrige MR-kontrastmidler med gadolinium

De øvrige 7 MR-kontrastmidler med gadolinium bør kun bruges hos patienter med nedsat nyrefunktion efter nøje overvejelse.

Nefrogen systemisk fibrose

Nefrogen systemisk fibrose (nefrogen fibroserende dermatopati) er en sjælden tilstand, hvor dannelsen af bindevæv i huden tiltager. Huden fortykkes derved og bliver ru og hård. Dannelsen af bindevæv kan påvirke led- og gangfunktionen, og den kan også forekomme i lunger, hjerte, lever og muskler.

Nefrogen systemisk fibrose er kun set hos nyrepatienter. I de fleste tilfælde havde patienterne betydelig nedsat nyrefunktion, mens enkelte patienter havde moderat nedsat nyrefunktion.

Omkring 200 tilfælde af nefrogen systemisk fibrose er registreret i hele verden. Langt de fleste patienter var blevet undersøgt med Omniscan®². Der er kun kommet nogle få rapporter om nefrogen systemisk fibrose efter brug af Magnevist®. De europæiske myndigheder har ikke fået rapporter om nefrogen systemisk fibrose for de øvrige gadolinium-holdige MR-kontrastmidler.

Det er endnu ikke fuldstændigt klart, hvordan brug af gadolinium-holdige MR-kontrastmidler kan føre til udvikling af nefrogen systemisk fibrose hos nyrepatienter. Frit gadolinium er giftigt og må ikke komme i direkte kontakt med væv. Derfor er gadolinium i MR-kontrastmidlerne indkapslet. I enkelte tilfælde kan der muligvis blive frigjort gadolinium til vævene, så gadolinium kan fremkalde bindevævsdannelsen. Patienter med nedsat nyrefunktion har større risiko for at få bivirkninger, fordi de er betydeligt længere om at udskille gadolinium-holdige MR-kontrastmidler end normalt.

Forskelle i de gadolinium-holdige MR-kontrastmidlers fysiske-kemiske egenskaber kan muligvis forklare, hvorfor nefrogen systemisk fibrose fortrinsvis er set efter brug af Omniscan®. Det kan skyldes, at bindingen af gadolinium i Omniscan® er svagere end tilfældet er ved de øvrige kontrastmidler.

Fortsat overvågning af bivirkninger

Lægemiddelstyrelsen vil sammen med myndighederne i EU samt indehaverne af markedsføringstilladelserne for de gadolinium-holdige MR-kontrastmidler fortsat overvåge bivirkninger ved disse lægemidler. Lægemiddelstyrelsen opfordrer læger eller patienter til at indberette mistænkte bivirkninger efter brug af MR-kontrastmidlerne.

Yderligere oplysninger kan fås ved henvendelse til Doris I. Stenver, telefon 4488 9247.

Lægemiddelstyrelsen, den 7. februar 2007

Noter

1: Pharmacovigilance Working Party

2: eller Optimark der ikke markedsføres i EU, men i USA

Referencer:

Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006 April; **21**(4): 1104-8.

Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006 September; **17**(9): 2359-62.

Idee JM, Port M, Schaefer M, Le Greneuer S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic

resonance imaging: e review. Fundam Clin Pharmacol. 2006 December; **20**(6):563-76.

Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? Clin Radiol. 2006 November; **61**(11): 905-6.

Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: Is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? (In press).

Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acad Radiol 1998; **5**:491-502.

Dokumentet er udskrevet fra Laegemiddelstyrelsen.dk den 08.03.2008

<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=10403&print=true>

Lægemiddelstyrelsen · Axel Heides Gade 1 · 2300 Kbh S

Tlf.: +45 44 88 95 95 · Fax: +45 44 88 95 99 · E-mail: dkma@dkma.dk



GE Healthcare

Bilag 22

Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norway

Tel +47 23 18 50 50
Fax +47 23 18 60 00

13 March 2008

VIA FACSIMILE +45 44 88 95 99

Dr. Doris Stenver
Danish Medicines Agency
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

RE: Journal no:3200-1441; Danish Press Reports Regarding Omniscan™

Dear Dr. Stenver:

GE Healthcare has received your letter dated 29 February 2008 regarding certain Danish media reports related to Omniscan. GE Healthcare is aware of these reports and is unaware of any data that would support the assertions made by Professor Henrik Thomsen.

This additional letter is intended to address your questions more specifically.

On the allegations that GE Healthcare has “held back” information about stability problems with Omniscan.

GE Healthcare strongly objects to these allegations. GE Healthcare is, and always has been, committed to patient safety. There is no basis for the claims made by Professor Thomsen that GE Healthcare or its predecessor companies “held back” any evidence of stability problems. To the contrary, what “evidence” Professor Thomsen cites has been widely available in the published scientific literature for decades.

What GE Healthcare knew or did not know regarding gadodiamide has been put in question and therefore a detailed review of the sources referenced in *Dagens Medicin* on 22 February 2008 has been conducted.



(1) Watson et al. study in Mosby Yearbook misinterpreted

We note at the outset that the *Dagens Medicin* report does not cite to specific passages of the articles that it claims support its conclusions. The *Dagens Medicin* article generally references the study by Watson et al. (1992), published in Mosby Yearbook 1992 on Magnetic Resonance Imaging, as alleged support for the claims that prior safety information regarding Omniscan was not disclosed. We believe the relevant passages of that article have been misinterpreted. The statement that Omniscan is 85% more dangerous is based on a quotation from an LD₅₀ mouse study comparing Magnevist and Dotarem. The product names given in the original paper were replaced with the general terms linear (Magnevist) and cyclic (Dotarem) agents. The same paper elsewhere reports that the LD₅₀ is much higher (more favourable) for Omniscan than for other products. Additionally, using LD₅₀ studies in this way, to directly indicate human risk, is misleading.

Rather than supporting the claim that Omniscan is "unstable," the Mosby Yearbook study states that *in vitro* thermodynamic stability constants alone should not be used to judge human risk. It provides a review of the various stability constants including the selectivity constant (K_{sel}), which it identifies as the most relevant to the *in-vivo* situation and as having the best correlation to LD₅₀ values. It should be noted that Omniscan has the highest selectivity constant of the studied products, and therefore could be viewed as the most stable. The article further states that "[i]t is important to emphasize that although Gd-DTPA specifically, and gadolinium-based agents generally, are not innocuous, they possess an excellent safety profile, and the incidence of severe adverse reactions is exceedingly low."

In short, there is no support in the Watson et al. article for the conclusions asserted in the *Dagens Medicin* report.

(2) Investigative Radiology misquoted

Noting, again, that the *Dagens Medicin* article does not provide the full citation to the Investigative Radiology article that it claims to be citing, we believe that the citation is to Varadarajan et al. 1994. That article is also misquoted and taken out of context. The comment in *Dagens Medicin* is from the introduction where a statement indicates that the benefits of high kinetic and thermodynamic stability of macrocyclic chelates are well established. It is then stated that DTPA-based ligands are thermodynamically robust, but they are generally kinetically labile, raising the possibility for *in vivo* transmetallation with endogenous ions. Rather than stating that linear chelates, such as gadodiamide, are insufficient, the article states that: "One successful approach to minimizing the effects of transmetallation was through the development of Gd-DTPA-BMA (gadodiamide).

The actual question presented in the paper is whether the introduction of various cyclic ligands can improve stability any further. A number of new agents were studied, but the conclusion is that no other ligand gave a more favourable stability



profile than Gd-DTPA-BMA, which is gadodiamide. Again, the article cited does not support the inference drawn by *Dagens Medicin*.

(3) Stability issues discussed openly in publications

With regard to the claim that GE Healthcare and its predecessor companies “held back” information on product stability, it should also be noted that the publications referenced in *Dagens Medicin* establish that there were open discussions about stability of various GBCAs since the early 1990s, cf. Cacheris et al. 1990, Chang 1993. There has been no attempt by the manufacturer to hide any such data, neither from the medical community nor regulatory authorities.

(4) Omniscan was not cited as unstable in Salutar publications

It should also be noted that nowhere in the articles quoted by *Dagens Medicin* are there any statements made to indicate that Omniscan is an unstable and therefore dangerous product.

(5) Investigation of the pharmacokinetics of Omniscan *in vivo*

The premise of the *Dagens Medicin* article is that Omniscan is unstable *in vivo*, and thus dangerous. In fact, several studies in the 1990s investigated the pharmacokinetics of Omniscan *in vivo* to determine its performance and safety. These indicate that the kinetics of tissue uptake and release of GdDTPA-BMA are different compared to free gadolinium, and show that GdDTPA-BMA is stable in plasma and is excreted unchanged in the urine (Hals et al. 1990, Van Wagoner et al. 1991, Norman and Hals 1995).

If Omniscan was prone to dechelation *in vivo*, then it would be expected that this would lead to detection of metabolites, and for the distribution and retention kinetics to resemble that of the free Gd metal. However, several studies have shown that there is no detectable metabolism of the injected chelates, even in patients with prolonged retention due to renal impairment (Joffe et al. 1998, Norman et al. 2000). Similarly in experimental animals the biotransformation of ¹⁴C-gadodiamide was studied after i.v. injection in rats of 0.3 mmol/kg of a radiolabeled formulation of gadodiamide injection. Biotransformation in blood was negligible, and gadodiamide was excreted unchanged in the urine (Norman and Hals 1995). In further studies in rodents, the distribution of gadodiamide was shown to be quantitatively and qualitatively different to that of the free Gd metal (Hals et al. 1990, Hustvedt and Norman 1994). These findings were supported by autoradiography data, which showed that the tissue distribution of ¹⁵³Gd-labelled gadodiamide was similar to that of ¹⁴C-labelled gadodiamide, demonstrating that both metal and ligand behaved in exactly the same way (Norman et al. 1995). Supporting evidence comes from a study showing that the serum concentration of total gadolinium, analysed by inductive coupled plasma-atomic emission spectroscopy (ICP-AES), was identical to the serum



concentration of the gadodiamide complex analysed by HPLC, indicating that all gadolinium was in the form of the gadodiamide complex (Norman et al. 1995).

The serum and peritoneal dialysate samples from end-stage renal disease patients were analysed for the concentrations of gadolinium and GdDTPA-BMA by ICP-AES and HPLC, respectively (Norman et al. 2000). Samples obtained 2, 4, and 7 days after dosing were compared with similar samples obtained shortly after dosing. There were no differences in the results using the two different methods of chemical analysis at the 1 hr, 2, 4, or 7 days post-dosing time-points. These data showed that there was no measurable transmetallation of GdDTPA-BMA during the 7-day post-treatment period, or degradation of the ligand. In addition, a separate study showed that urine from renally impaired patients treated with Omniscan also had no evidence of biotransformation (Reinton et al. 1994).

Thus, the testing that GE Healthcare and its predecessor companies performed indicates that Omniscan is stable *in vivo*.

(6) Professor Henrik Thomsen had access to stability and pharmacokinetic data during development of Omniscan

Professor Henrik Thomsen was involved in clinical research with Omniscan during the 1990s and was thus informed of the data available on stability and pharmacokinetics of the product in different patient populations. In particular, he was author of clinical trial reports and Clinical Expert statements (e.g., Thomsen 1997) concerning patients with impaired renal function.

On bone retention of gadolinium and potential long term adverse effects

You requested comment on Professor Thomsen's theory that patients "risk being poisoned by gadolinium if and when gadolinium is released from their bone tissue," and that occurrences of NSF to date are only the "tip of the iceberg." GE Healthcare notes as an initial matter that Professor Thomsen's concerns are based on theories – and only on theories – regarding the performance of GBCAs *in vivo* and the pathogenesis of NSF. There is no basis to conclude from the existing clinical evidence that Professor Thomsen's concerns are valid.

(1) First, it is important to note at the outset that the role of gadolinium in the etiology of NSF is not known. There are hypotheses that "free" gadolinium may trigger reactions leading to NSF. However, in a recent publication by Edward, () gadolinium chloride was not found to induce stimulation of circulating fibrocytes leading to fibrosis. This finding raises doubts regarding the theorized role of "free" gadolinium from suggested transmetallation from the chelate as crucial in the pathogenesis of NSF.



(2) Hypotheses concerning *in vivo* dechelation should be viewed with caution

With regard to the release of gadolinium from bone tissue, two studies have suggested that more gadolinium was detectable in human bone following Omniscan administration compared to ProHance, and interpreted this as evidence of greater *in vivo* dechelation of Omniscan (Gibby et al. 2004, White et al. 2006). However, the methodology of these studies raise questions regarding the interpretation of the results. The measured amounts of gadolinium were not adjusted for the different time intervals between administration of the contrast agents and analyses. In fact, the Omniscan group had a considerably shorter interval for elimination, which would bias the results against Omniscan. Furthermore, it should be noted that the analytical methods used in that study can only detect the gadolinium ion and cannot distinguish between the intact gadolinium complexes of the different contrast agents and uncomplexed "free" gadolinium. Finally, the relative amounts of retained gadolinium do not correlate with stability constants, or with the numbers of reported cases of NSF. Consequently, the results of such studies should be treated with caution.

(3) No evidence of toxicity of gadolinium in bone or other tissues

The likelihood is that bone uptake of minute quantities of Gd will occur after administration of all commercially available Gb-based contrast agents. As an illustration of this, and to our knowledge the only quantitative data for retention in human bone, are the publications of a study by Gibby et al. (2004) and republished by White et al. (2006). In this study, patients undergoing hip joint replacement surgery (as far as we know were not renally impaired) were treated with either ProHance (8 patients), or with Omniscan (10 patients) at doses of 0.1 mmol/kg. There was also a control group of 7 age matched patients who had not received a Gd containing contrast agent. Bone samples were obtained and analysed for Gd by ICP-AES and ICP-MS. According to Gibby et al. (2004), the bone tissue of Omniscan treated patients contained 2.5 times more Gd than ProHance. However, if the uptake into bone was proportional to stability, then the uptake after treatment with Prohance (a cyclic GBCA with a thermodynamic stability constant of 23.8) would be expected to be very much lower than for the linear Omniscan, with a thermodynamic stability constant of 16.9. This is not the case, and does not support the argument that the difference in measured Gd retention between the two agents is due to a greater instability of Omniscan. The fact that a so-called very stable cyclic GBCA is also taken up into bone supports the view that Gd uptake into bone will probably occur with all GBCA. However, and most significantly, there is no evidence that GBCA lead to bone toxicity or any other known gadolinium toxicity in the body.

(4) No differences in the favourable general safety profile of GBCAs

Possible differences in the general safety profiles between GBCAs are difficult to assess, given the low overall incidence and the vagaries of reporting. In a large, retrospective study (Murphy, 1999) adverse events were reported infrequently, and



can vary greatly—by up to 9000 fold agent-to-agent. No statistical differences between the agents studied was found indicating there is no difference in overall toxicity of the compounds. However, of the three agents principally noted, gadodiamide (Omniscan) had the fewest allergic and non-allergic reactions.

On the speculation about number of NSF cases world-wide

GE Healthcare is in intensive information exchange with leading scientists and institutions worldwide. We are unaware of any information that would lead to a conclusion that the current spontaneous reports of NSF understate the prevalence of the condition. NSF has been subject to intense interest in the medical and scientific literature, and at medical conferences covering a number of disciplines (e.g., nephrology, radiology, rheumatology, dermatology, pathology). Even with the considerable physician and public awareness regarding NSF, GE Healthcare has observed a decline in case reports of NSF over the last 12 months.

At present we have received around 320 reports of NSF associated with Omniscan from world-wide sources. Only in 57% of these reports NSF are confirmed by biopsy, and about 70 cases have not been confirmed by a health care professional. In about 10% of cases reported to GE Healthcare, patients were exposed to other GBCAs than Omniscan. Recent information provided by the FDA indicates that about 60% of the NSF cases in their database are associated with Omniscan.

GE Healthcare is concerned that the misstatements and errors mentioned in your letter may have caused confusion among patients and physicians and adversely impacted public. GE Healthcare will continue to seek to provide accurate, evidence-based information to better understand this potentially serious condition.

Please let me know if you require additional information on this matter as we would be pleased to provide it at your convenience.

Yours sincerely

A handwritten signature in cursive script that reads 'Hugo Flaten'.

Dr Hugo Flaten (MD)
Global Head of Pharmacovigilance
Qualified Person for Pharmacovigilance

GE Healthcare AS
Drug Safety Surveillance
PO Box 4220 Nydalen
0401 Oslo
Norway
hugo.flaten@ge.com



References:

Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging* 1990; 8(4):467-481.

Chang CA. Magnetic resonance imaging contrast agents—Design and physicochemical properties of gadodiamide. *Investigative Radiology* 1993;28(Suppl.1):S21-S27

Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol* 2004;39(3):138-42.

Hals PA, Høgset A. Disposition of gadolinium after high and low doses of gadolinium chloride to mice: Organ distribution, elimination, and subcellular localization in liver cells. *Magn Reson. Med.*, 1990; 1199.

Hustvedt SO, Normann PT. Biodistribution and elimination of gadolinium chelates and GdCl₃ in rats.: *Soc Magn Reson*, p. 1994; 916

Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998; 5(7):491-502.

Normann PT, Hals PA. In vivo stability and excretion of gadodiamide (GdDTPA-BMA), a hydrophilic gadolinium complex used as a contrast enhancing agent for magnetic resonance imaging. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995; 20(4):307-313.

Normann PT, Hustvedt SO, Storflor H, Hals PA. Preclinical safety and pharmacokinetic profile of gadodiamide injection. *Clin MRI* 1995; 5(3):95-101.

Normann PT, Joffe P, Martinsen I, Thomsen HS. Quantification of gadodiamide as Gd in serum, peritoneal dialysate and faeces by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy and comparative analysis by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2000; 22(6):939-947.

Reinton V, Berg KJ, Svaland M, Andrew E, Normann PT, Rootwelt K. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with moderately impaired renal function. *Acad Radiol* 1994; 1(Suppl.1):S56-S61.

Thomsen HS. Omniscan® (Gadodiamide) Injection 0.5 mmol/ml—Patients with impaired renal function. Expert Report on the Clinical Documentation. April 1997 (data on file, submitted to DMA on 14 May 1997)

Van Wagoner M, O'Toole M, Worah D, Leese PT, Quay SC. A phase I clinical trial with gadodiamide injection, a nonionic magnetic resonance imaging enhancement agent. *Invest Radiol* 1991; 26(11):980-986.

Varadarajan JA, Crofts SP, Carvalho JF, Fellman JD, Kim SH, Chang A, Watson AD. The Synthesis and Evaluation of Macrocyclic Gadolinium-DTPA-bis(amide) Complexes as Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Investigative Radiology* 1994;29(Suppl.2):S18-S20



Watson A, Rocklage S, Carvlin M. Contrast agents. In: Stark D., Bradley W, eds. Magnetic resonance imaging, vol 1. St. Louis.: Mosby Yearbook; 1992.

White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. Invest Radiol 2006; 41(3): 272-8.

Henrik S. Thomsen

Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide

Received: 26 August 2006
Revised: 19 September 2006
Accepted: 2 October 2006
Published online: 24 October 2006
© Springer-Verlag 2006

Recently, it has been reported [1, 2] that a serious adverse reaction called nephrogenic systemic fibrosis (NSF) may occur after exposure to the extracellular nonionic low osmolar gadolinium-based contrast agent gadodiamide (Omniscan[®], GE Health Diagnostic, Amersham, United Kingdom). Nephrogenic systemic fibrosis was recognized in 1997 in California [3]. The typical patient is middle-aged and has end-stage renal disease (ESRD) [4]. Most patients, but not all, are on regular dialysis treatment. The typical course begins with subacute swelling of distal parts of the extremities followed during subsequent weeks by severe skin induration and sometimes anatomical extension involving thighs, antebraechium, and lower abdomen. The skin induration may be aggressive and associated with constant pain, muscle restlessness, and loss of skin flexibility. In some cases, NSF leads to serious physical disability including wheelchair requirement. NSF was initially observed in and thought to solely affect the skin—therefore, it was initially called nephrogenic fibrosing dermatopathy—but it is now known that several organs such as liver, lungs, muscles and heart may be involved. Organ involvement may explain the suspected increased mortality of NSF patients [4].

Grobner was the first to propose that MR contrast media containing Gd might be a trigger of NSF [2]. Marckmann [1] reported 13 patients

who had been exposed to gadodiamide prior to the development of NSF. The authors could not identify any other common exposure/event. The delay from exposure to first sign of the disease was 2–75 days (median 25 days). Odds ratio for acquiring the disease if gadodiamide-exposed was 32.5 (95% CI: 1.9–549.2) ($p < 0.0001$). Seven patients (54%) became severely disabled and one died 21 months after exposure. Evenepoel et al. reported already in 2004 two cases of severe NSF [5]. A common factor for the three European reports is that all 20 patients had had gadodiamide ([6]; Oyen, personal communication, August 2006). The official site of the nephrogenic fibrosing dermatopathy (NFD/NSF) registry [3] states that all registry cases, in which records can be located, have at least one known exposure to gadolinium within 2 to 8 weeks prior to clinical symptoms. However, it is not mentioned to which gadolinium-based contrast agent the patients had been exposed. In a personal communication, Dr. Cowper writes that the registry has information that the majority had had gadodiamide.

In August 2006, all members of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) received an electronic mail asking them to report cases of NSF to the chairman of the ESUR contrast media safety committee in request for material for the upcoming meeting of the committee. The complete material will be analyzed, but

H. S. Thomsen (✉)
Department of Diagnostic Radiology
54E2, Copenhagen University
Hospital at Herlev,
Herlev Ringvej 75,
2730 Herlev, Denmark
e-mail: heth@herlevhosp.kbhamt.dk
Tel.: +45-44883212
Fax: +45-44910480

already within 1 week three striking responses were obvious: (1) I have never heard about NSF (most frequent answer); (2) we have never seen a case of NSF; (3) yes, we have seen cases of NSF after administration of Gd-based contrast media. If the answer belonged to group 2 or 3, the responder was asked which contrast agent they had used. In Europe, it turned out that all patients who developed NSF had had gadodiamide within a few weeks before developing NSF. In the US, the overwhelming majority of patients who had had a gadolinium agent had had gadodiamide. Four patients may have had one of the other agents with a linear chelate (gadoversetamide and gadopentate dimeglumine). It was unclear what the rest had had; it will be checked, but it may be difficult as some of the examinations took place outside the contacted institution and some had multiple injections of various agents.

Based on the obtained information, it seems appropriate to draw the following conclusions:

- (1) It is striking that many radiologists were unaware that nephrogenic systemic fibrosis may be a serious late adverse reaction to gadolinium-based contrast media despite the fact that the Food and Drug Administration issued a warning 8 June 2006 [7]. Furthermore, the warning from the vendor of gadodiamide issued 6 June 2006 [8] had not been distributed in several countries. No other vendors have issued a warning.
- (2) More than 150 patients have developed NSF after exposure to a Gd-based contrast medium. The overwhelming majority (~90%) had had gadodiamide with certainty. Regarding the remaining patients it is still unknown what they had. At least three patients, who developed NSF, had gado-

- diamide after 8 June 2006. Two patients got it in August 2006.
- (3) NSF after exposure to gadodiamide has been seen in Caucasian and Afro-Americans. It has been observed also in the United Kingdom, USA, the Netherlands, France, Belgium, Austria and Denmark. The patients were either on dialysis or had reduced renal function (highest GFR reported: 20 ml/min.).
- (4) There are no reports of NSF in patients with normal kidney function. Around 200 million patients have had injections of a gadolinium-based contrast agent since the early 1980s. A population of more than 30 million patients has received gadodiamide. So, in patients without ESRD, all gadolinium-based contrast agents seem to be safe.
- (5) Exposure to a gadolinium-based contrast agent cannot be documented in all patients developing NSF.

Gadodiamide is almost exclusively excreted renally and therefore has a markedly prolonged half-life in renal failure patients, including dialysis patients [9]. The molecular structure of chelate (DTPA-BMA) binding Gd is linear. Gadodiamide formulation differs from most other non-tissue specific extracellular MR imaging agents on the European market by having an excess chelate (12 mg/ml) and being less stable [9]. The excess chelate is considered necessary because of the possibility of transmetallation with endogenous ions [9]. Transmetallation results in release of free Gd^{+++} , which is extremely toxic, but it can also cause binding of other ions. Agents susceptible to transmetallation have the largest amount of excess chelate. Thus, it seems possible that transmetallation is easier with gadodiamide than in other gadolinium-based contrast agents [10]. Of

course, transmetallation is more likely to occur when gadolinium-based agents remain inside the body for a long period as is the case in patients with renal failure. Whether transmetallation plays a crucial role in the development of NSF in patients with renal failure remains unproven [1].

Several NSF cases reported by Marckmann [1] were exposed to gadodiamide earlier without developing signs of NSF. This observation suggests that gadodiamide was a necessary, but not a sufficient cause of NSF. Certain other factors must have played a role, but they were not able to identify any such cofactor. Also, the fact that NSF can develop in patients in whom it cannot be documented that they have had a gadolinium-based agent speaks in favour of a cofactor.

NSF is a serious late adverse reaction in patients with end-stage renal failure or on dialysis. Recently published reports [1, 2, 5] and a simple and rapid survey suggest a possible causal relationship between gadodiamide and NSF. Whether other gadolinium-based contrast agents can trigger the development of NSF is not yet clear. There are no published reports at the time of writing (September 2006). Careful analyses of the current data as well as new research are strongly warranted. All radiologists should be informed about this serious late adverse reaction. Cases with a positive history of exposure to gadolinium-based contrast agents should be reported to the National Medicines Agencies. The ESUR Contrast Media Safety Committee (<http://www.esur.org>) will appreciate receiving information. Adverse events to gadolinium contrast agents can also be reported at <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>. At this stage, based on the available information, gadodiamide should not be administered to patients with renal impairment, including those on dialysis.

References

1. Marckmann P, Skov L, Rossen K et al (2006) Nephrogenic systemic fibrosis: suspected etiological role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 17:2359–2362
2. Grobner T (2006) Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21:1104–1108
3. Cowper SE (2001–2006) Nephrogenic fibrosing demopathy [NFD/NSF website]. Available at <http://www.icnfd.org>. Accessed 27 Aug 2006
4. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA (2006) Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 35:238–249
5. Evenepoel P, Zeegers M, Segaert S et al (2004) Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel, disabling disorder in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 49:469–473
6. Grobner T (2006) Erratum - Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21:1745
7. Food and Drug Administration (2006) Public Health Advisory: gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. Available at http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm. Accessed 07 Sept 2006
8. Flaten H (GE Healthcare) (2006) Dear Healthcare Professional. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/gadolinium_NFD-NSF_dhcp.pdf. Accessed 07 Sept 2006
9. Thomsen HS (ed) (2006) Contrast media. Safety issues and ESUR guidelines. Springer, Berlin Heidelberg New York
10. Behra-Miellet J, Gressier B, Brunet C et al (1996) Free gadolinium and gadodiamide, a gadolinium chelate used in magnetic resonance imaging: evaluation of their in vitro effects on human neutrophil viability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 18:437–442