

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### GADOBENATO DE MEGLUMINA (5-MARZO-2007)

#### DATOS DEL SOLICITANTE

#### DATOS DEL MEDICAMENTO

**DCI:** GADOBENATO DE DIMEGLUMINA

**Grupo terapéutico:** V08CA. Medios de contraste para Resonancia Magnética.

**Forma farmacéutica:** Vial.

**Composición por unidad:** 334 mg/ml

#### **Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
6502075	Multihance 5 ml®	334 MG/ML 0.5 M	ROVI	25.41 €
6502082	Multihance 10 ml ®	334 MG/ML 0.5 M	ROVI	50.08 €
6502099	Multihance 15 ml ®	334 MG/ML 0.5 M	ROVI	68.41 €
6502105	Multihance 20 ml ®	334 MG/ML 0.5 M	ROVI	86.91 €

#### FARMACOLOGÍA

**Acción farmacológica:** El ácido gadobénico es un complejo de gadolinio (Gd 3+ ) con un aminoácido (con funciones amínicas secundarias) de cadena ramificada (dihidrógeno, 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato. La naturaleza de la estructura orgánica ligada al átomo de gadolinio solo tiene un carácter de mero transportador, facilitando unas características cinéticas que le hagan especialmente útil para la realización de imágenes diagnósticas de determinados órganos y/o patologías. Sobre todo, son determinantes para la distribución orgánica del producto. Este complejo está químicamente muy relacionado con los otros actualmente disponibles en España

El ácido gadobénico es un agente potenciador de la imagen obtenida mediante técnicas de resonancia nuclear magnética (RNM). En el hígado incrementa la intensidad de la señal del parénquima normal, persistiendo tal incremento durante al menos dos horas. Ello permite la observación del contraste entre lesiones hepáticas focales y parénquima hepático normal.

La sensibilidad media en pacientes con cáncer hepático es del 95%, mientras que la especificidad media es del 80% para la detección de cáncer hepático o metástasis hepáticas en pacientes con alta sospecha de estas patologías.

Igualmente, el ácido gadobénico ha demostrado, en exploraciones del Sistema Nervioso

Central, realzar significativamente las imágenes de los tejidos carentes de barrera hematoencefálica, tumores extra-axiales y regiones en las que existe disrupción de la barrera hematoencefálica.

Con la RNM se somete al paciente a un intenso campo magnético, que provoca un alineamiento en la misma dirección de los núcleos de los átomos de hidrógeno del organismo, que se comportan como dipolos magnéticos. Mientras el campo magnético se mantiene, el paciente recibe una radiación de origen múltiple y de baja energía (radiofrecuencia) que es absorbida por los núcleos de hidrógeno, haciéndolos vibrar en una dirección diferente de su posición original.

Cuando se suspende la radiofrecuencia, los núcleos de hidrógeno se relajan, es decir, vuelven al alineamiento original producido por el campo magnético. Tal relajación de los núcleos de los átomos de hidrógeno se produce tanto en sentido longitudinal ( $T_1$ ) como en sentido transversal ( $T_2$ ). Esta relajación va acompañada por la emisión de una señal que es detectada e interpretada mediante un ordenador, el cual construye una imagen virtual basándose en la distribución y concentración de los núcleos de hidrógeno en el tejido u órgano analizado.

El ácido gadobénico acorta los tiempos de relajación longitudinal ( $T_1$ ) y, en menor medida, transversal ( $T_2$ ) de los protones del agua de los tejidos.

El complejo de gadolinio se distribuye por el organismo, fundamentalmente en el plasma y en el espacio extracelular. No atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no permite la potenciación de la imagen del Sistema Nervioso Central en pacientes con la barrera hemato-encefálica intacta.

#### **Indicaciones clínicas autorizadas:**

- Diagnóstico por imagen mediante resonancia magnética (RM).

\* Del hígado: Está indicado para la detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica.

\* Del Sistema Nervioso Central (SNC): RM del cerebro y de la médula espinal donde mejora la detección de

lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por RM sin contraste.

#### **Farmacocinética :**

- Distribución: Los intervalos de distribución aparente y de vida media de eliminación oscilan de 0,085 a 0,117 h y de 1,17 a 1,68 h respectivamente. El volumen de distribución total aparente, que oscila de 0,170 a 0,248 l/kg de peso corporal, indica que el compuesto se distribuye en el plasma y en el espacio extracelular.

El ión gadobenato no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por lo tanto, no se acumula en el cerebro normal o en las lesiones con barrera hematoencefálica normal. Sin embargo, la interrupción de la barrera hematoencefálica o vascularidad anormal permiten la penetración del ión gadobenato en la lesión.

- Eliminación: El ión gadobenato se elimina con rapidez del plasma, principalmente por orina y en menor grado por la bilis. La eliminación plasmática total, que oscila de 0,098 a 0,133 l/h kg de peso corporal, y la eliminación renal, que oscila de 0,082 a 0,104 l/h kg, indican que el compuesto se elimina principalmente por filtración glomerular. Los valores de concentración plasmática y área bajo la curva (AUC) muestran dependencia lineal estadísticamente significativa con la dosis administrada. El ión gadobenato se excreta inalterado por la orina en cantidades que se corresponden con un 78-94% de la dosis inyectada en 24 horas. Del 2% al 4% de la dosis se recupera en las heces.

**Posología:** Vía intravenosa.

Adultos:

\* Hígado: 0,05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,1 ml/kg de solución 0,5 M.

\* SNC: 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución 0,5 M.

Se ha demostrado que en el SNC es posible obtener las imágenes hasta 60 minutos tras la administración. En el hígado pueden realizarse imágenes retardadas entre 40 y 120 minutos tras la inyección, dependiendo del tipo de imagen diagnóstica que se necesite.

- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes de edad inferior a 18 años. Por lo tanto, no puede recomendarse el uso en este grupo de pacientes.

- Normas para la correcta administración: vía intravenosa en bolo o inyección lenta (10 ml/min) sin dilución. Se puede realizar la imagen post-contraste inmediatamente después de la inyección en bolo (RM dinámica).

Debe aspirarse con una jeringa inmediatamente antes del uso y no se debe diluir. Debe descartarse el producto no utilizado y no se debe utilizar para otras exploraciones RM.

Para minimizar el posible riesgo de extravasación en el tejido blando, es importante comprobar que la cánula o aguja i.v. se inserta correctamente en una vena.

Después de la inyección debe realizarse perfusión con suero salino.

#### **Interacciones:**

### **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

En la actualidad están incluidos en el hospital los siguientes contrastes: Magnevist, Dotarem y Gadovist. Por ello se seleccionaron los estudios de eficacia que comparen con estos contrastes, sin embargo deberá tenerse en cuenta que no todos tienen las mismas indicaciones. Así:

**Magnevist:** Tomografía craneal y espinal por RM. Tomografía de cuerpo entero, incluso área craneofacial, región cervical, cavidades torácica y abdominal, mama, pelvis, y aparato locomotor. Evaluación de la función renal.

**Gadovist:** Resonancia magnética craneal y espinal: Intensificación del contraste en RM craneal y espinal.

**Dotarem:** Realce de la imagen por contraste en resonancia magnética.

Patologías encefálicas y de la médula espinal:

- Tumores cerebrales.
- Tumores de la médula y tejido adyacente.

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos durante el desarrollo clínico de MultiHance. Sin embargo, no se han notificado interacciones medicamentosas durante el programa de desarrollo clínico.

#### **Contraindicaciones :**

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio.

- El gadobenato de dimeglumina puede liberar pequeñas cantidades de alcohol bencílico (<0,2%) durante su conservación. Por lo tanto, no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de sensibilidad a alcohol bencílico

- Prolapso de disco intervertebral.

- Enfermedades infecciosas.

Patologías abdominales:

- Tumores primarios y secundarios del hígado.

Patología osteo-articular:

- Tumores óseos y de los tejidos blandos.

- Enfermedades sinoviales.

Comparado con Magnevist(1,2): Multihance proporcionó más realce e información diagnóstica en imagen por RM del SNC y de hígado.(3).

Comparado con Dotarem (4,5) en SNC: La mayor relajatividad de Multihance mejora la visualización de lesiones intracraneales comparado con Dotarem.

Comparado con Gadovist 1 molar (6) mostró eficacia similar a dosis 0,1 mmol/kg peso en SNC.

### **EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

Perfil de seguridad similar a Magnevist(7).

## EVALUACIÓN ECONÓMICA

Medicamento	PVL
Multihance®. Para una dosis de 15 ml	43,84
Dotarem®. Para una dosis de 15 ml	41,7
Gadovist®. Para una dosis de 7,5 ml	64
Magnevist®. Para una dosis de 14 ml	43,7

El coste es similar al resto de contrastes de gadolinio utilizados en el hospital. Excepto Gadovist que es sensiblemente mas caro.

## CONCLUSIONES

Es necesario aclarar con el peticionario dos cuestiones claves:

- qué uso piensa dar a este nuevo contraste, ya que las indicaciones de la ficha técnica son muy concretas y no se especifica así en el documento de petición
- que otros contrastes desea mantener en la guía y en que indicaciones cada uno de ellos ya que en la actualidad están incluidos varios que solapan sus indicaciones.

Multihance posee la aparente ventaja de producir una visualización muy rápida del contraste en las lesiones neurológicas (siempre que haya ruptura de la barrera hematoencefálica) y hepáticas., además esta visualización parece proporcionar más información diagnóstica que el resto de contrastes de Gadolinio para SNC e hígado. Las diferencias observadas con otros contrastes del grupo con los que se ha comparado tienden a diluirse a medida que transcurre el tiempo tras su administración. Se trata de una opción terapéutica más en el campo de los contrastes radiológicos derivados del gadolinio.

Se aconseja su introducción en la guía del

hospital siempre que vaya acompañado de una revisión de los contrastes de Gadolinio a utilizar en el hospital que impliquen una simplificación de los mismos.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Maravilla K, Maldjian J, Schmalfluss I, et al. Contrast enhancement of central nervous system lesions : Multicenter intraindividual crossover study of two MR contrast agents. *Radiology* 2006;240(2):389-400.
2. Knopp MV, Runge VM, Essig M, et al. Primary and secondary brain tumors at MR imaging: Bicentric intraindividual crossover comparison of Gadobenate dimeglumine and Gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2004;230:55-64.
3. Scheneider G, Maas R, Schultze Kool L, et al. Low dose Gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast enhancement magnetic resonance imaging of the liver. *Inv. Radiology* 2003;38(2):85-94.
4. Essig M, Tartaro A, Tartaglione T et al. Enhancing lesions of the brain: intraindividual crossover comparison of contrast enhancement after gadobenate dimeglumine versus established gadolinium comparators. *Acad. Radiol* 2006;13:744-751.
5. Colosimo C, Ruscalleda J, Korves M, et al. Detection of intracranial metastases: A multicenter, inpatient comparison of Gadobenate dimeglumine – enhanced MRI with routinely used contrast agents at equal dosage. *Inv Rad* 2001;36(2):72-81.
6. Essig M, Lodeman K, Le-Huu M et al. Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1.5 T. *Invest Radiol* 2006;41:256-263.
7. Shellock F, Parker J, Venetianer C et al. Safety of gadobenate dimeglumine. *Invest Radiol* 2006;41:500-509.