



RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – GADOVERSETAMIDA

Medicamento	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
1 frasco para injectáveis de 10 ml a 500 µmol/ml - 5064670	*	*	
10 frascos para injectáveis de 10 ml a 500 µmol/ml - 5083027	*	*	
1 frasco para injectáveis de 15 ml a 500 µmol/ml - 5083035	*	*	
10 frascos para injectáveis de 15 ml a 500 µmol/ml - 5083043	*	*	
1 frasco para injectáveis de 20 ml a 500 µmol/ml - 5083050	*	*	
10 frascos para injectáveis de 20 ml a 500 µmol/ml - 5083068	*	*	
OPTIMARK 1 seringa pré-cheia de 10 ml a 500 µmol/ml - 5083076	*	*	Covidien Deutschland GmbH
10 seringas pré-cheias de 10 ml a 500 µmol/ml - 5083100	*	*	
1 seringa pré-cheia de 15 ml a 500 µmol/ml - 5083118	*	*	
10 seringas pré-cheias de 15 ml a 500 µmol/ml - 5083126	*	*	
1 seringa pré-cheia de 20 ml a 500 µmol/ml - 5083134	*	*	
10 seringas pré-cheias de 20 ml a 500 µmol/ml - 5083142	*	*	
1 seringa pré-cheia de 30 ml a 500 µmol/ml - 5083159	*	*	
10 seringas pré-cheias de 30 ml a 500 µmol/ml - 5083167	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 28-07-2009

Duração da autorização de utilização - 4 anos

Estatuto quanto à dispensa - MSRM especial e restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L.176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. Optimark é indicado para a utilização em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do sistema nervoso central (SNC) e fígado. Proporciona um aumento do contraste e facilita a visualização e ajuda na caracterização de lesões focais e estruturas anormais no SNC e no fígado de doentes com patologia conhecida ou altamente suspeita.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se do quinto meio de contraste disponível. Não apresenta vantagens significativas sobre os outros, tendo vantagem económica em relação ao ácido gadopentético.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

A gadoversetamida é um agente quelante contendo gadolínio e o ligando versetamida. O objectivo de um agente de contraste para IRM é o de induzir alterações na intensidade do sinal dentro da lesão facilitando o seu

reconhecimento das estruturas normais circundantes. A utilização de um agente de contraste pode, por isso, reduzir o limiar para a detecção e visualização da lesão. Os agentes de contraste para IRM contendo gadolínio foram concebidos para actuar indirectamente sobre o ambiente magnético local alterando os tempos de relaxamento T1 (*spin-lattice*) e T2 (*spin-spin*) e com a concentração habitual de 100 $\mu\text{mol/kg}$, o encurtamento de T1 predomina e o encurtamento de T2 não é significativo utilizando sequências ponderadas em T1.

Após administração intravenosa, a gadoversetamida entra rapidamente em equilíbrio dentro do fluido/espaco extracelular e é eliminada principalmente através de filtração glomerular. Consequentemente, o período de tempo para aquisição da imagem após administração do contraste é crucial na imagiologia hepática. Nas metástases hepáticas, a diferença do sinal entre o tumor e o tecido hepático circundante é significativamente melhorado durante os primeiros 90 segundos após a administração do agente de contraste com gadolínio extracelular. Por este motivo, uma sequência rápida de imagiologia deve ser iniciada 20 segundos após administração do agente de contraste em bólus, quando o mesmo se encontra predominantemente nas artérias hepáticas, e, novamente, 60 segundos após a administração durante a fase venosa portal dominante. Uma vez que a artéria hepática e o sistema venoso portal fornecem aproximadamente 20% e 80% do fornecimento de sangue hepático, respectivamente, as imagens prematuras fornecem uma conspicuidade excelente da lesão em lesões

hipervasculares e as imagens da fase venosa portal são úteis em lesões hipovasculares. A conspicuidade da lesão em lesões hipo- e hipervasculares pode ser reduzida se a imagiologia for atrasada em mais de 3 minutos, devido à difusão do agente de contraste para dentro dos espaços intersticiais tanto do parênquima hepático como da lesão, tornando a lesão isointensa com o parênquima hepático normal. Um pós-contraste ou imagens de equilíbrio atrasados ajudam na caracterização das lesões. A diferença no padrão do aumento é útil na formulação de um diagnóstico diferencial com base na caracterização da lesão e na confiança do diagnóstico.

O realce dos tumores cerebrais com um agente de contraste contendo gadolínio depende da ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), pelo que estes agentes têm sido referidos como marcadores para locais de ruptura da BHE anormal. Quando a BHE é quebrada, as moléculas da gadoversetamida difundem-se para o interior do compartimento intersticial, produzindo o efeito paramagnético característico do encurtamento de T1 e de T2. Na generalidade, a adição de contraste à IRM, melhorou a detecção da lesão e a sensibilidade e precisão do diagnóstico.

Com a dose de 100 $\mu\text{mol/kg}$, o tempo de semi-vida de distribuição média em indivíduos normais foi de $13,3 \pm 6,8$ min. O volume de distribuição médio com a dose de 100 $\mu\text{mol/kg}$ em doentes sem insuficiência renal foi de $158,7 \pm 29,0$ a $214,3$ ml/kg, o qual é consistente com um medicamento que se distribui no interior do fluido extracelular. A

dose administrada não teve efeito sobre o volume de distribuição em nenhum dos estudos. A gadoversetamida não sofre ligação proteica *in vitro*.

O tempo de semi-vida de eliminação (dose de 100 µmol/kg) foi de $1,49 \pm 0,15$ h em voluntários saudáveis e de $2,11 \pm 0,62$ h em doentes sem insuficiência renal. A depuração plasmática média em indivíduos saudáveis não foi significativamente diferente da depuração renal média. A gadoversetamida é essencialmente depurada através dos rins. Os parâmetros cinéticos não variaram com a dose administrada. Não parece ocorrer metabolismo significativo no ser humano.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁷

A gadoversetamida é o quinto meio de contraste disponível e não apresenta vantagens significativas sobre os restantes, nem em indicação, nem em poder discriminativo, nem em segurança, nem em experiência de utilização do medicamento.

Os estudos clínicos são de não inferioridade terapêutica relativamente ao medicamento seleccionado como comparador (ácido gadopentético). As indicações terapêuticas são mais restritivas do que as da maioria dos outros agentes.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Os medicamentos são equivalentes terapêuticos, sendo que a gadoversetamida tem um custo inferior à alternativa.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de

AIM, ao abrigo do disposto no n.º11 do art. 4.º e do art. 5.º, do DL n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das Características do Medicamento

² EMEA, EPAR Optimark e Magnevist;

³ Grassman RI, *et al.* Magnetic resonance imaging in patients with central nervous system pathology: A comparison of Optimark (Gd-DTPA-BMEA) and Magnevist (Gd-DTPA). *Invest Radiol* 2000;35:412-9.

⁴ Rubin DL, *et al.* A multicenter, randomised, double-blind study to evaluate safety, tolerability and efficacy of Optimark (gadoversetamide injection) compared with Magnevist (gadopentetate dimeglumine) in patients with liver pathology: results of a phase III clinical trial. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:240-50

⁵ Abdou N, *et al.* Safety Assessment of Gadoversetamide (OptiMARK) Administered by Power Injector. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19:133-140

⁶ Sawn SK, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of gadoversetamide injection (Optimark) in subjects with central nervous system or liver pathology and varying degrees of renal function. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:314-21

⁷ Wible JH, *et al.* Toxicological assessment of gadoversetamide injection (Optimark), a new contrast enhancement agent for use in magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2001; 36:401-12