

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Nombre: **IOBITRIDOL**

Forma farmacéutica solicitada

Solución para inyección intravenosa.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Xenetix®

Fabricante: Laboratorios Guerbet, S.A.

Presentaciones:

Presentaciones	Formato	Vía	C.N.
XENETIX 350 mg I/ml	50 ml	IV	674150
XENETIX 350 mg I/ml	100 ml	IV	674143
XENETIX 350 mg I/ml	200 ml	IV	674135
XENETIX 350 mg I/ml	150 ml	IV	707406
XENETIX 300 mg I/ml	50 ml	IV	674184
XENETIX 300 mg I/ml	100 ml	IV	674176
XENETIX 300 mg I/ml	500 ml	IV	674168
XENETIX 250 mg I/ml	50 ml	IV	674218
XENETIX 250 mg I/ml	100 ml	IV	674200
XENETIX 250 mg I/ml	200 ml	IV	674192

Indicación para la que se solicita

Angiografía y coronariografía.

Fecha de elaboración del informe:

Junio 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética ⁽¹⁾

Grupo terapéutico: V08AB MEDIOS CONTRASTE RADIOLÓGICO HIDROSOLUBLES, NEFROTROPICO

Descripción farmacológica: ⁽¹⁾

Iobitridol es un contraste opaco triyodado, hidrosoluble, no iónico, de baja osmolalidad con una hidrofilia equilibrada y estable que se utiliza para exámenes uroangiográficos. La exploración de la tolerancia general en los sistemas hemodinámico, cardiovascular, broncopulmonar, renal, neurológico, vascular y reológico demostró que el perfil del iobitridol era semejante o superior al de los productos triyodados hidrosolubles no iónicos de baja osmolalidad.

Posología: ⁽¹⁾

Las dosis deben adaptarse al examen y a los territorios que se pretenden opacificar, así como al peso y a la función renal del sujeto, especialmente en el niño.

Posologías recomendadas:

Indicaciones	XENETIX 350		XENETIX 300		XENETIX 250	
	Dosis media (ml/kg)	Volumen total (mín-máx) ml	Dosis media (ml/kg)	Volumen total (mín-máx) ml	Dosis media (ml/kg)	Volumen total (mín-máx) ml
Urografía intravenosa - en inyección intravenosa rápida - en inyección intravenosa lenta	1	50-100	1,2 1,6	50-100 100		
Tomografía computerizada: - cráneo - cuerpo entero	1 1,8	40-100 90-180	1,4 1,9	20-100 20-150		
Angiografía de sustracción digital por vía intravenosa	2,1	95-250	1,7	40-270		
Arteriografía: - periférica - miembros inferiores - abdominal - cerebral	2,2 1,8 3,6	105-205 80-190 155-330				
Angiocardiografía: - adultos - niños	1,9 4,6	65-270 10-130	1,1	70-125		
Flebografía					2,6	150-200
Tomografía computerizada del tórax					2,0	95-170
Angiografía de sustracción digital por vía intraarterial					3,1	75-360

Farmacocinética: ⁽¹⁾

Inyectado por vía intravenosa, el iobitridol se distribuye en el sistema vascular y el espacio intersticial. Se elimina rápidamente por vía renal por filtración glomerular sin reabsorción ni secreción tubular, inalterado.

En caso de insuficiencia renal, se produce una eliminación renal heterotópica por vía biliar.

El iobitridol es dializable.

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos: ⁽¹⁾

Iobitridol es un contraste opaco triyodado, hidrosoluble, no iónico, de baja osmolalidad con una hidrofilia equilibrada y estable que se utiliza para exámenes uroangiográficos.

Indicaciones: ⁽¹⁾

Xenetix[®] está indicado, en adultos y niños, para: urografía intravenosa, tomografía computerizada cerebral y de cuerpo entero, angiografía de sustracción digital por vía intravenosa, arteriografía y angiocardiógrafa.

Contraindicaciones: ⁽¹⁾

La utilización de medios de contraste triyodados en el hombre no tiene contraindicaciones absolutas. Puesto que no se dispone de estudios específicos, la mielografía no constituye una indicación de Xenetix[®].

Advertencias y precauciones especiales de empleo: ⁽¹⁾

Al igual que todos los medios de contraste yodados, los productos triyodados hidrosolubles no iónicos pueden provocar reacciones de intolerancia ligeras, graves o fatales, a menudo precoces, a veces tardías. Son imprevisibles, pero más frecuentes en los pacientes con antecedentes alérgicos (urticaria, asma, rinitis, eczema, alergias diversas de origen alimenticio o medicamentoso) o que presentaron una sensibilidad particular durante un examen anterior realizado con un medio de contraste yodado. En la actualidad, no pueden detectarse practicando pruebas con yodo o de cualquier otro tipo.

Precauciones de empleo: Mientras se realiza el examen, es preciso vigilancia médica y mantener una vía de acceso venoso para un tratamiento inmediato en caso de reacción alérgica. Se aconseja prudencia en caso de insuficiencias severas hepática o renal.

La restricción hídrica es inútil: es prudente mantener una diuresis abundante de los sujetos que padecen de insuficiencia renal, diabetes, mielomatosis, hiperuricemia, así como en los niños muy jóvenes y en los sujetos con ateromatosis.

Se recomienda premedicar a los sujetos con mayores riesgos de reacción (alergias, intolerancia a los productos yodados). El riesgo requiere disponer de los medios necesarios para proceder a una reanimación de emergencia, sobre todo si el paciente es tratado al mismo tiempo con betabloqueantes: la adrenalina y el llenado vascular son en este caso poco eficaces.

Embarazo y lactancia: ⁽¹⁾

Embarazo: La inocuidad de la prescripción de Xenetix[®] en embarazadas no ha sido establecida. Los estudios en los animales no revelaron ningún efecto teratógeno. Sin embargo, puesto que debe evitarse la exposición a los rayos X durante el embarazo, la decisión de proceder al examen deberá considerar el ratio beneficio/riesgo.

Lactancia: No se ha realizado ningún estudio relativo al paso del iobitridol a la leche materna. Los estudios en los animales demostraron que la excreción en la leche es reducida (< 3%).

– Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento

Visipaque[®] (iodixanol). Contraste radiológico yodado no iónico, dímero e isosmolar.

Los aspectos más importantes relacionados con el uso de estos radiopacos son: osmolalidad, radiodensidad, viscosidad. ⁽²⁾

En la siguiente tabla se comparan iobitridol e iodixanol. ⁽²⁾

Agente de contraste	Osmolalidad	Carácter	Índice de yodo	Viscosidad ^a	Comentarios
Iobitridol	++	NI	3 (3:1)	++	Usado en angiografía y urografía.
Iodixanol	+	NI	6 (6:1)	+++	Usado en angiografía..

^a Viscosidades expresadas en términos de magnitud a 37° C. +++: >7 cp; ++: 5,5-7 cp; +: <5,5 cp.
NI = no iónico

Para urografía se emplean productos con bajo peso molecular e hidrosolubles, y con un bajo índice de unión a las proteínas plasmáticas, para facilitar la filtración glomerular del contraste y su paso a través del tracto urinario. ⁽²⁾

Para angiografía se emplean contrastes similares a los empleados en urografía, salvo en lo relativo a la unión a las proteínas plasmáticas. Es importante que tengan una baja viscosidad para facilitar una inyección intravenosa rápida, así como una elevada radiodensidad para contrarrestar la dilución del contraste en el volumen sanguíneo. ⁽²⁾

Salvo para indicaciones muy específicas (urografía, colangiografía), el contraste yodado ideal es aquel con el mayor cociente radiodensidad/osmolalidad. ⁽²⁾

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

No hay ningún estudio sistemático hasta la fecha que compare este fármaco con otras alternativas terapéuticas y los ensayos clínicos publicados incluyen a un número relativamente pequeño de pacientes.

En un estudio post-comercialización, llevado a cabo por Petersein et al entre 1996 y 2000, se evaluaron mediante un cuestionario la eficacia diagnóstica y la seguridad de iobitridol en más de 61.000 pacientes. ⁽³⁾

La valoración subjetiva de los resultados acerca de la calidad de la imagen fue de excelente en el 14,4% y de buena en el 75,4% (89,8% en total) de los casos en los que se obtuvo respuesta en este campo. Al estratificar los resultados en función del peso corporal se vio que la valoración total como excelente o bueno era del 90,5% para los pacientes con un peso normal, y del 87,2% para pacientes con sobrepeso u obesos. ⁽³⁾

Dichos resultados revelan que estos últimos, pese a recibir mayor volumen de contraste, tuvieron una menor dosificación por kilogramo de peso corporal que aquellos con un peso normal. Sólo el 0,6% de las valoraciones globales consideraron la calidad de la imagen como “pobre” o “muy pobre”, el porcentaje ascendió al 1,6% en los pacientes obesos, lo cual confirma lo indicado anteriormente y sugiere que un régimen de dosificación más flexible basado en el peso corporal podría mejorar la calidad de la imagen en estos casos. ⁽³⁾

Un estudio realizado por Laboratorios Guerbet en conejos comparó un nuevo contraste macromolecular (P743) frente a iobitridol. Los autores concluyeron que el contraste P743 tiene una mayor permanencia intravascular que iobitridol (que difunde más rápidamente al espacio extravascular), lo que puede tener implicaciones clínicas para el diagnóstico, entre otras patologías, de la embolia pulmonar. ⁽⁴⁾

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad: ^(1,2)

Según la ficha técnica del producto, pueden ocurrir incidentes benignos, transitorios y sin consecuencias: sensación de calor, y raramente, náuseas, vómitos y enrojecimiento de los tegumentos. ⁽¹⁾

También son posibles algunas manifestaciones más graves: trastornos (aislados o asociados) cutáneos, respiratorios, neurosensoriales, digestivos o cardiovasculares. Pueden llegar hasta el colapso cardiovascular de gravedad variable con estado de shock y/o paro circulatorio. ⁽¹⁾

Hay estudios que permiten afirmar que los radiopacos iodados de baja osmolalidad presentan una incidencia menor de efectos adversos leves o moderados que los de elevada osmolalidad. Sin embargo, esto mismo no ha podido ser demostrado para los efectos más graves. ⁽²⁾

Las reacciones de origen alérgico son más comunes con los agentes iónicos que con los no iónicos de menor solubilidad. Los pacientes con mayor riesgo de padecer este tipo de reacciones son aquellos con historial de asma, alergia a medicamentos, supresión adrenal, enfermedades cardíacas, reacciones anteriores a medios de contraste y aquellos tratados con betabloqueantes o interleucina-2 (aldesleucina). En este tipo de pacientes son preferibles los agente de tipo no iónico. ⁽²⁾

Los medios de contraste de tipo no iónico tienen, por otra parte, una mayor capacidad agregante plaquetaria que los iónicos, lo que redundará en un mayor potencial trombogénico. ⁽²⁾

Las reacciones fatales a medios de contraste son extremadamente raras. ⁽³⁾

En el estudio post-comercialización de Petersein et al se notificaron reacciones adversas en el 2,3% de los pacientes, de las cuales casi la mitad (1,1%) consistieron en experimentar una sensación de calor como único síntoma. El 0,2% de los acontecimientos adversos fueron no transitorios y un paciente murió por un fallo cardíaco. Hubo que parar el procedimiento diagnóstico debido a las reacciones adversas en el 0,2% de los casos. En el 0,9% de los pacientes la relación causal con el medio de contraste se valoró como probable (probable + posible = 1,1%). No se encontró ninguna asociación estadística entre la incidencia de efectos adversos y la concentración del medio de contraste, aunque esto puede deberse a que en casi el 90% de los pacientes se utilizó Xenetix[®] “300”. ⁽³⁾

Excluyendo los casos de sensación de calor, la incidencia de las reacciones adversas fue independiente de la concentración de yodo y de la dosis. La incidencia fue mayor en los pacientes más jóvenes, que puede atribuirse a una mayor inmunocompetencia en este grupo de pacientes, lo que sugiere un origen inmunológico de muchos de los efectos adversos. ⁽³⁾

El que los datos se hayan recogido a través de un cuestionario puede limitar la calidad de los resultados ya que se basan en valoraciones subjetivas, pero también permiten detectar reacciones adversas muy poco frecuentes (p.ej. una muerte entre más de 61.000 casos). ⁽³⁾

En un pequeño estudio randomizado doble-ciego se vio que las alteraciones microcirculatorias inducidas por iobitridol eran menos severas que las producidas por otros medios de contraste de mayor viscosidad. ⁽⁵⁾

Otro estudio comparó la eficacia y seguridad de ioxaglato e iobitridol en la angioplastia renal. La incidencia de complicaciones tromboembólicas fue parecida para ambos fármacos. ⁽⁶⁾

Un estudio en ratas mostró que, a pesar de su isoosmolaridad, iodixanol, un contraste dimérico no iónico, disminuyó la presión arterial y el flujo sanguíneo renal significativamente más que iobitridol. ⁽⁷⁾

En una carta al editor de la revista Nephron, Deray et al citan que la administración intravenosa de medios de contraste es la tercera causa más frecuente de fallo renal agudo adquirido en el medio hospitalario y que éste casi siempre ocurre cuando se dan factores de riesgo. El ser conscientes de estos factores, así como el uso de contrastes de baja osmolaridad como iobitridol podría disminuir sustancialmente la incidencia de la nefropatía por medios de contraste. ⁽⁸⁾

Datos preclínicos sobre seguridad ⁽¹⁾

Los estudios toxicológicos por vía intravenosa muestran la ausencia de efectos o su aparición en condiciones muy diferentes de las previstas en clínica humana (dosis, repetición). Esto se traduce, tanto para el iobitridol como para cualquier medio de contraste triyodado hidrosoluble no iónico en administración única a dosis elevadas (25 a 50 ml/Kg), en signos transitorios de hipotermia y depresión respiratoria. También pueden aparecer signos histológicos dependientes de la dosis en los órganos estudiados (hígado, riñones) del tipo vacuolización hepatocitaria y éxtasis tubular.

La administración repetida de dosis elevadas (8 mg/Kg) durante 28 días en el perro resultó en una degenerescencia granulovascular reversible al interrumpirse el tratamiento.

Puede observarse un efecto irritante en caso de paso perivascular, ligero y reversible.

El producto no es mutágeno en las condiciones de prueba utilizadas. Los resultados de los estudios en el animal no revelaron ningún efecto teratógico.

Interacciones: ⁽¹⁾

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

Diuréticos: cuando hay deshidratación por diuréticos aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular con dosis elevadas de medios de contraste yodados. Rehidratar antes de administrar el medio de contraste yodado.

Metformina: Acidosis láctica por la insuficiencia renal funcional debida a la exploración radiológica en un diabético. El tratamiento con metformina debe ser suspendido 48 horas antes de la exploración y reanudarse únicamente dos días después del examen radiológico.

5. COSTE

Evaluación económica:

No se han encontrado en la literatura médica estudios farmacoeconómicos para este producto.

Dado que la dosis, y, por tanto, el volumen empleado depende del tipo de examen y de los territorios que se quieran opacificar, así como del peso y la función renal de cada paciente, es difícil calcular el coste esperable con el uso de este medio de contraste. Desconocemos la estimación del número de pacientes candidatos a ser examinados con iobitridol en nuestro centro.

Presentaciones	Formato	C.N.	PVL (€)
XENETIX 350 mg I/ml	50 ml	674150	17,88
XENETIX 350 mg I/ml	100 ml	674143	32,71
XENETIX 350 mg I/ml	200 ml	674135	59,85
XENETIX 350 mg I/ml	150 ml	707406	40,88
XENETIX 300 mg I/ml	50 ml	674184	15,93
XENETIX 300 mg I/ml	100 ml	674176	29,16
XENETIX 300 mg I/ml	500 ml	674168	133,33
XENETIX 250 mg I/ml	50 ml	674218	14,10
XENETIX 250 mg I/ml	100 ml	674200	25,81
XENETIX 250 mg I/ml	200 ml	674192	47,22

Considerando la posología para una angiocardiógrafa (una de las indicaciones para las que se solicita la inclusión del fármaco):

Indicaciones	XENETIX 350		XENETIX 300	
	Dosis media (ml/kg)	Volumen total (mín-máx) ml	Dosis media (ml/kg)	Volumen total (mín-máx) ml
Angiocardiógrafa:				
- adultos	1,9	65-270	1,1	70-125
- niños	4,6	10-130		

Para un adulto de 70 Kg de peso sería necesario emplear en una angiografía:

133 ml de Xenetix[®] “350” que quedarían cubiertos con un envase de Xenetix[®] “350” de 150 ml. El coste a PVL sería de 40,88 €.

Suponiendo que es necesario emplear el máximo volumen indicado en la ficha técnica (270 ml) de Xenetix[®] “350”, sería necesario utilizar un envase de 200 ml junto con uno de 100 ml. El coste resultante a PVL sería de (59,85 + 32,71) 92,56 €.

Comparando para la misma indicación con iodixanol:

	VISIPAQUE 320
Indicaciones	Volumen total (mín-máx) ml por inyección
Angiocardiógrafa: - inyección en ventrículo izquierdo y cayado aórtico - arteriografía coronaria selectiva	30-60 4-8

Actualmente en el centro la única presentación de iodixanol disponible es Visipaque[®] “320” 100 ml.

Presentaciones	Formato	C.N.	PVL (€)
VISIPAQUE 320 mg I/ml	100 ml	687251	29,93

Para una angiocardiógrafa es necesario emplear un envase, por lo que el coste es de 29,93 €.

Desconocemos si se puede aprovechar el envase una vez abierto para más de una inyección, lo que reduciría los costes.

6. VALORACIÓN

-Eficacia: Iobitridol es un medio de contraste eficaz para todas sus indicaciones, aunque por su rápida difusión al espacio extravasular pudiera ser menos eficaz que otros agentes de mayor peso molecular en el diagnóstico de la embolia pulmonar, entre otras patologías.

-Seguridad: Iobitridol está asociado a una menor incidencia de efectos adversos, siendo el más frecuente una sensación de calor, transitoria y sin relevancia clínica. Sólo se ha notificado una muerte, por paro cardíaco, en un paciente al que se le realizó una tomografía computerizada que reveló una embolia de la arteria pulmonar derecha y que tenía una historia previa de EPOC e insuficiencia respiratoria. En todos los estudios en que se ha comparado a iobitridol con otros medios de contraste, parece que la incidencia de efectos tromboembólicos o sobre la función renal son menores con este contraste. Iobitridol no parece ser mutágeno ni teratógeno.

-Coste: No disponemos del número estimado de pacientes/mes susceptibles de recibir iobitridol como medio de contraste diagnóstico, resultando imposible calcular el gasto aproximado. En principio parece más caro que iodixanol, aunque convendría tener más detalles de la utilización de ambos.

CONCLUSIONES:

Iobitridol es un medio de contraste que ha demostrado eficacia en todas sus indicaciones aprobadas y que parece mostrar un mejor perfil de seguridad que iodixanol y otros contrastes.

Es difícil hacer una valoración económica sin disponer de datos acerca de su utilización ni de una estimación de los candidatos a diagnóstico con este contraste.

Aunque a priori parece más costoso que la opción actual (iodixanol), podría justificarse su inclusión basándonos en su mejor perfil de seguridad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **Xenetix® Ficha técnica.** Laboratorios Guerbet. Diciembre 1999.
2. **V08. Medios de contraste. Grupos terapéuticos.** Información adicional. BOT. Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Acceso a través de www.portalfarma.es (junio 2005)
3. Petersein J, Peters CR, Wolf M, Hamm B. **Results of the safety and efficacy of iobitridol in more than 61,000 patients.** Eur Radiol (2003) 13:2006-2011
4. Wiart M, Corot C, Berthezene Y, Violas X, Canet E. **CT pulmonary angiography with a macromolecular contrast medium: A comparative study versus iobitridol in rabbits.** Investigative Radiology. Vol. 36(9)(pp 547-553), 2001.
5. Bach R, Gerk U, Mrowietz C, Jung F. **Influence of a new monomeric nonionic radiographic contrast medium (iobitridol-350 versus NaCl) on cutaneous microcirculation: Single-center, prospective, randomized, double-blind phase IV study in parallel group design.** Microvascular Research. Vol. 60(3)(pp 193-200), 2000.
6. Dieu V, Joffre F, Krause D, Bartoli J-M, Lyonnet D, Veyret C, Garcier J-M, Boyer L. **A comparison of the efficacy and safety of ioxaglate and iobitridol in renal angioplasty.** Cardiovascular & Interventional Radiology. Vol. 23(2)(pp 91-96), 2000.
7. Idee J-M, Lancelot E, Berthommier C, Couturier-Goulas V, Vazin V, Corot C. **Effects of non-ionic monomeric and dimeric iodinated contrast media on renal and systemic haemodynamics in rats.** Fundamental & Clinical Pharmacology. Vol. 14(1)(pp 11-18), 2000.
8. Deray G, Bellin MF, Zaim S, Raymond F et al. **Evaluation of the renal tolerance of Xenetix in patients with chronic renal failure.** Letter to the Editor. Nephron 1998;80:240

Realizado por:
Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: Junio 2005