

# SUGAMMADEX

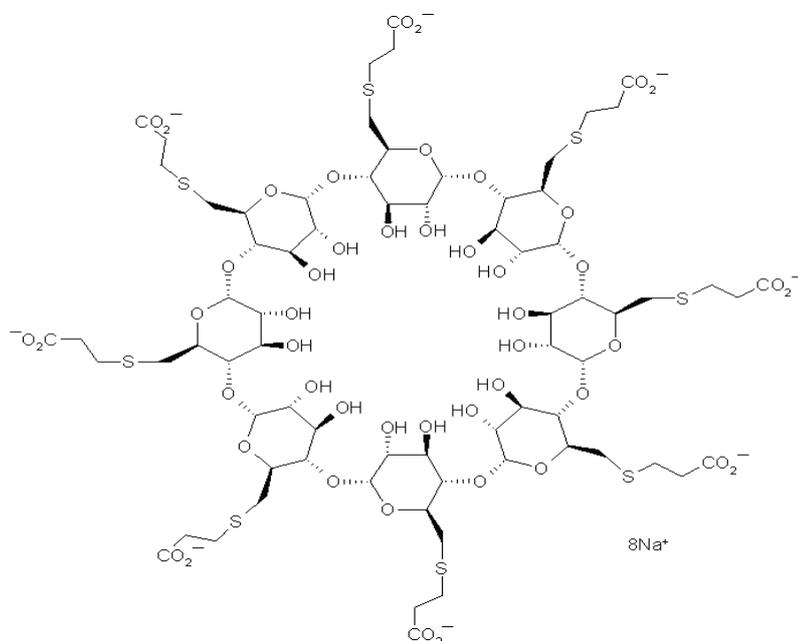
## En reversión del bloqueo neuromuscular inducido

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves)

Fecha 14/7/2009

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Sugammadex Ciclooctakis-(1Æ4)-[6-S-(2-carboxietil)- 6-thio-a -D-glucopiranosil



**Indicación clínica solicitada:** Reversión del bloqueo neuromuscular inducido

**Autores / Revisores:** Ana María Alañón Pardo, Tomás Arrazola Ramírez, Meritxell Salazar

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No hay conflicto de intereses.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Alberto Martínez Telleria

**Servicio:** Anestesiología y Reanimación

**Justificación de la solicitud:** necesidad de reversión inmediata

**Fecha recepción de la solicitud:** 5/6/2009

**Petición a título:** Decisión consensuada y con el visto bueno del jefe de servicio

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Sugammadex

**Nombre comercial:** Bridion®

**Laboratorio:** Schering-Plough, S.A

**Grupo terapéutico. Denominación:** Antídotos

**Vía de administración:** Intravenosa

**Tipo de dispensación:** Hospitalaria

Código ATC: V03AB

Vía de registro: Registro Centralizado

Aprobado por la EMEA el 25/07/08 y por la AGEMED el 14/10/08. **No está aprobado por la FDA.**

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Bridion® 100mg/ml 2ml	10 viales	603080.6	140 euros	
Bridion® 100mg/ml 5ml	10 viales	603081.3	490 euros	

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un Agente Selectivo de Unión a bloqueantes.

Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular.

Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o vecuronio.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Reversión del bloqueo neuromuscular producida por **rocuronio o vecuronio**

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Sugammadex puede utilizarse para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

###### Reversión de rutina:

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del contaje post-tetánico (PTC) tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 es alrededor de 3 minutos. Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio.

El tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 es alrededor de 2 minutos

Si se utilizan las dosis recomendadas para la reversión de rutina, el tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 para rocuronio será ligeramente más rápido en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

###### Reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio:

Si hay una necesidad clínica de reversión inmediata tras la administración de rocuronio, se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Si se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolus de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede esperarse la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 en un tiempo medio de aproximadamente 1,5 minutos.

No existen datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

###### Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo post-operatorio después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis de 4 mg/kg de sugammadex.

Después de la segunda dosis de sugammadex, se deberá monitorizar estrechamente al paciente, para comprobar la recuperación sostenida de la funcionalidad neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:  
Debe respetarse un tiempo de espera de 24 horas desde la administración del tratamiento con sugammadex.

Información adicional sobre poblaciones especiales

-Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  y  $< 80$  ml/min): las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.

-Pacientes de edad avanzada:

Tras la administración de sugammadex cuando reaparece el T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue 2,6 minutos y en adultos ancianos (a partir de 75 años) fue de 3,6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, deben seguirse la mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para adultos .

-Pacientes obesos:

En pacientes obesos, la dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para adultos.

**4.4 Farmacocinética.**

Distribución:

El volumen de distribución de sugammadex en estado estacionario es de aproximadamente 11 a 14 litros.

Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, tal como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre total de humanos varones.

Sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosificación de 1 a 16 mg/kg, cuando se administra por vía intravenosa en bolus.

Metabolismo:

En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos de sugammadex y la única vía de eliminación observada fue la excreción renal del producto inalterado.

Eliminación:

La semi-vida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de sugammadex en adultos es de 1,8 horas y el aclaramiento plasmático se estima en 88 ml/min. Un estudio de balance de masas demostró que  $> 90$  % de la dosis se excretaba antes de 24 horas. El 96 % de la dosis fue excretado en orina del que al menos un 95 % era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue del 0,02 % de la dosis.

La administración de sugammadex a voluntarios sanos produjo un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio

**4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**

Características comparadas con otros medicamentos similares	
Nombre	Neostigmina
Presentación	Neostigmina braum 0,5 mg/ml 100 ampollas
Posología	1-3 mg/(hasta 5 mg)
Características diferenciales	Inhibidor acetilcolinesterasa

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

## 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para la indicación solicitada, destaca principalmente los ensayos pivotaes, disponible en los informes de la EMEA (no aprobado aún por FDA)

- Trial 19.4.301 (tablas 1 y 2)
- Trial 19.4.310 (tabla 3)
- Trial 19.4.302 (tablas 4 y 5)
- Trial 19.4.303 (tabla 6)

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. TRIAL 19.4.301. Blobner M et al. 2007. routine reversal at the reappearance of T<sub>2</sub> after ROCURONIUM. Compared sugammadex with neostigmine.**

### Breve descripción

- Nº de pacientes:98
- Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: rocuronio + 2 mg/kg sugammadex iv frente a **rocuronio** + 50mcg/kg neostigmina
- Criterios de inclusión: mayores 18 años, grado ASA I-IV
- Criterios de exclusión: pacientes con desordenes neuromusculares, disfunción renal, historia de hipertermia maligna, personas en tratamiento que puedan interferir con NMBA, alergia a narcóticos
- Pérdidas: 96 pacientes evaluables (48 en cada grupo)
- Tipo de análisis: por intención de tratar

### Resultados

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N(48)IC95%</b>	<b>Trat control N(48) IC95%</b>	<b>Diferencia de medias</b>	<b>p</b>
Tiempo(min) desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta alcanzar un cociente T4/T1 de 0.9	1.4 (1.3-1.7)	17.6 (14,3—23.9)	16,2	<0.001

La recuperación tras un BNP moderado inducido por rocuronio es significativamente más rápida (12.4 veces) con sugammadex que con neostigmina.

**Tabla 2. TRIAL 19.4.301. routine reversal at the reappearance of T<sub>2</sub> after VECURONIUM. Compared sugammadex with neostigmine.**

### Breve descripción

- Nº de pacientes:100
- Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: **vecuronio** + 2mg/kg sugammadex iv frente a vecuronio+ 50mcg/kg neostigmina
- Criterios de inclusión: mayores 18 años, grado ASA I-IV
- Criterios de exclusión: pacientes con desordenes neuromusculares, disfunción renal, historia de hipertermia maligna, personas en tratamiento que puedan interferir con NMBA, alergia a narcóticos
- Pérdidas: 93pacientes evaluables (48 con sugammadex y 45 con neostigmina)
- Tipo de análisis: por intención de tratar

### Resultados

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N(48) IC95%</b>	<b>Trat control N (45) IC95%</b>	<b>Diferencia de medias</b>	<b>p</b>
Tiempo(min) desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta alcanzar un cociente T4/T1 de 0.9	2.1 (2.3-3.4)	18.9 (12.9—21.9)	16,8	<0.001

La recuperación tras un BNP moderado inducido por vecuronio es significativamente más rápida (6.6 veces ) con sugammadex que con neostigmina.

**Tabla 3. TRIAL 19.4.310.Flocktom et al (2008) routine reversal at the reappearance of T<sub>2</sub>. Compared rocuronium and sugammadex with cisatracurium and neostigmine.**

<b>Breve descripción</b>				
-Nº de pacientes:84 (42 con sugammadex y 42 con neostigmina)				
-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: <b>rocuronio+ 2mg/kg sugammadex iv</b> frente a <b>cisatracurio+50mcg/kg neostigmina</b>				
-Criterios de inclusión: mayores 18 años, grado ASA I-IV				
-Criterios de exclusión: pacientes con desordenes neuromusculares, disfunción renal, historia de hipertermia maligna, personas en tratamiento que puedan interferir con NMBA, alergia a narcóticos				
-Pérdidas: son evaluables 34 pacientes con sugammadex y 39 con neostigmina				
-Tipo de análisis: por intención de tratar				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N(34) IC95%</b>	<b>Trat control N(39) IC95%</b>	<b>Diferencia de medias</b>	<b>p</b>
<i>Tiempo(min) desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta alcanzar un cociente TOF* ratio de 0.9</i>	1.9 (1.7-2.4)	7.2 (7.4-10.4)	5.3	<0.001
<i>La recuperación es significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina.</i>				

\*Train of four: Aplicación para la evaluación de bloqueo neuromuscular residual. Consiste en aplicación de cuatro pulsos de 200us con 2 Hz de frecuencia, repitiendo cada 15 segundos.

**Tabla 4. TRIAL 19.4.302.Jones RK et al (2007). Routine reversal at 1-2 PTCs after rocuronium compared sugammadex with neostigmine**

<b>Breve descripción</b>				
-Nº de pacientes:74(37 con sugammadex y 37 con neostigmina)				
-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: rocuronio+ <b>4mg/kg sugammadex iv</b> frente a rocuronio+ <b>70mcg/kg neostigmina</b>				
-Criterios de inclusión: mayores 18 años, grado ASA I-IV				
-Criterios de exclusión: pacientes con desordenes neuromusculares, disfunción renal, historia de hipertermia maligna, personas en tratamiento que puedan interferir con NMBA, alergia a narcóticos				
-Pérdidas: 63 sujetos evaluables (32 sugammadex+31 neostigmina)				
-Tipo de análisis: por intención de tratar				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N(37)IC95%</b>	<b>Trat control N(37)IC95%</b>	<b>Diferencia de medias</b>	<b>p</b>
<i>Tiempo(min) desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta alcanzar un cociente T4/T1 de 0.9</i>	2.7 (2.5-3.4)	49 (43.5-58.4)	46.3	<0.001
<i>La recuperación tras un BNP profundo inducido por rocuronio es significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina.</i>				

**Tabla 5. TRIAL 19.4.302. Lehmmens HJM et al (2007). Routine reversal at 1-2 PTCs after vecuronium.compared sugammadex with neostigmine**

<b>Breve descripción</b>				
-Nº de pacientes:83 (47 con sugammadex y 36 con neostigmina)				
-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: vecuronio+ 4mg/kg sugammadex iv frente a rocuronio+70mcg/kg neostigmina				
-Criterios de inclusión: mayores 18 años, grado ASA I-IV				
-Criterios de exclusión: pacientes con desordenes neuromusculares, disfunción renal, historia de hipertermia maligna, personas en tratamiento que puedan interferir con NMBA, alergia a narcóticos				
-Pérdidas: 68 sujetos evaluables (38sugammadex+30 neostigmina)				
-Tipo de análisis: por intención de tratar				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N(47)IC95%</b>	<b>Trat control N(36)IC95%</b>	<b>Diferencia de medias</b>	<b>p</b>
Tiempo(min) desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta alcanzar un cociente T4/T1 de 0.9	3.3 (3.3-6.0))	49.9 (55.6-78.9))	46.6	<0.001
La recuperación tras un BNP profundo inducido por vecuronio es significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina.				

**Tabla 6. TRIAL 19.4.303. Chingmuh L et al(2007) immediate reversal of a rocuronium induced NMB. Compared reversal of a NMB induced by rocuronium with sugammadex versus espontaneus recovery from succinylvholine.**

<b>Breve descripción</b>				
-Nº de pacientes:115				
-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: rocuronio+ 16mg/kg sugammadex iv frente a <b>succinilcolina</b> (1 mg/kg para la intubación) seguida de la reversión del BNM espontánea tras <b>profundo</b> bloqueo neuromuscular				
-Criterios de inclusión: pacientes de 18 a 65 años, grado ASA I o II				
-Criterios de exclusión: pacientes con desordenes neuromusculares, disfunción renal, historia de hipertermia maligna, personas en tratamiento que puedan interferir con NMBA, alergia a narcóticos				
-Pérdidas: 110 sujetos tratados (56 con rocuronio con sugammadex y 54 con succinilcolina)				
-Tipo de análisis: por intención de tratar				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N(55)IC95%</b>	<b>Trat control N(55)IC95%</b>	<b>Diferencia de medias</b>	<b>p</b>
Tiempo(min) desde el inicio de la administración de rocuronio o succinilcolina hasta alcanzar una T1 del 10%	4.2 (3.5-7.7)	7.1 (3.7-10.5)	2.9	<0.001
Tiempo desde el inicio de la administración del bloqueante hasta que la T1 alcanzaba el 90%	5.7 (4.2-13.6)	10.7 (5.0-16.2)	5	<0.001
En pacientes quirúrgicos la reversión con sugammadex del BN profundo inducido con altas dosis de rocuronio es significativamente más rápida que la recuperación espontanea tras la succinilcolina.				

Se dispone de algunos ensayos clínicos del sugammadex en pacientes con función renal alterada (Staals ML et al), pediátricos (Plaud B et al), pacientes con enfermedades pulmonares (Amao R et al) y enfermedades cardíacas (Dahl V et al), en los que se obtienen las conclusiones:

- Sugammadex es seguro y eficaz en pacientes con disfunción renal leve o moderada, sin embargo **no se recomienda en insuficiencia renal grave**.
- Se puede administrar en ancianos y en pacientes pediátricos (aunque **no se recomienda su uso en lactantes**).
- Sugammadex es seguro y eficaz en pacientes con complicaciones pulmonares y en pacientes con enfermedad cardiovascular sometidos a cirugía no cardíaca.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En los ensayos que comparan el sugammadex frente a la neostigmina, en caso de bloqueo profundo inducido por rocuronio, 4 mg/kg de sugammadex comparado con 70 mcg/kg de neostigmina tardan una media de tiempo en revertir el bloqueo de 2.7 min frente a 49 min con neostigmina. En caso de bloqueo moderado inducido por rocuronio, 2 mg/kg de sugammadex frente a 50 mcg de neostigmina permiten revertir el bloqueo en una media de 1,4 min frente a 17,6 min con neostigmina. También la recuperación tras un BNP moderado y profundo inducido por vecuronio es significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina (tablas 1,2,3,4,5).

En los ensayos que comparan el rocuronio/vecuronio + sugammadex frente a succinilcolina, la administración de 16 mg/kg de sugammadex, permite una reversión del BN profundo es significativamente más rápida que la recuperación espontánea tras la succinilcolina (tabla 3, 6).

No se evalúan variables de relevancia clínica, como neumonía aspirativa, broncoespasmo, perforaciones traqueo-esofágicas, ulceraciones, problemas respiratorios de muy diverso índole. Solamente tiempo de recuperación.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- **Adis Drug Evaluation:** Se recomienda el sugammadex para la reversión del BN profundo o moderado inducido por rocuronio o vecuronio en adultos (incluyendo ancianos) y en la reversión del BN moderado en pacientes pediátricos (2-17 años). Pero aun existen factores asociados al uso de sugammadex que deben ser determinados, tales como la eficacia y la seguridad en pacientes con peor salud o con algún desorden neuromuscular.

- **Drug Dex Micromedex 2009:** recomendación en adultos, categoría B.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica: no se dispone

-Evaluaciones previas por organismos independientes

Scottish Medicines Consortium: Sugammadex is accepted for restricted use in the immediate reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in adults only.

FDA: No approved. The US FDA ha tenido preocupación respecto a la seguridad de sugammadex (hypersensitivity and allergic reactions), y por ello próximos estudios proveeran de mayor información antes del el uso generalizado en Estados Unidos.

- Opinión de expertos:

Mirakhur RK. *Anaesthesia*. 2009 Mar;64 Suppl 1:45-54. Review (Professor of Anaesthetics, Department of Anaesthetics, Queen's University, Belfast, UK)

“Sugammadex en práctica clínica: permite uso con flexibilidad de rocuronio y vecuronio durante la anestesia.”

Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. *Pharmacotherapy*. 2007 Aug;27(8):1181-8. Review: “En contraposición a los inhibidores de acetilcolinesterasa, sugammadex es efectivo cuando se administra durante el bloqueo profundo y no requiere administración de agentes anticolinérgicos”.

Ronald D. Miller, M.D. Professor and Chairman, Department of Anesthesia and Perioperative Care, Professor of Cellular and Molecular Pharmacology University of California, San Francisco, “minimiza el riesgo de parálisis residual, se eliminan efectos secundarios de neostigmina y antimuscarínicos, permitiendo una rápida recuperación”

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La seguridad de sugammadex se ha evaluado basándose en la base de datos de seguridad integrada de aproximadamente 1.700 pacientes y 120 voluntarios. La reacción adversa notificada más frecuentemente fue la disgeusia (gusto metálico o amargo) y se observó principalmente tras dosis iguales o superiores a 32 mg/kg de sugammadex. En un número reducido de individuos se notificaron reacciones de tipo alérgico (es decir, enrojecimiento y erupción eritematosa) tras la administración de sugammadex, una de las cuales fue una reacción alérgica leve confirmada.

Clasificación de órganos y sistemas	Incidencia en sujetos	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Reacciones alérgicas
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes ( $> 1/100$ a $< 1/10$ ) Poco frecuentes ( $> 1/1000$ a $< 1/100$ )	Complicación de la anestesia Nivel de conciencia no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes ( $> 1/10$ ) en voluntarios	Disgeusia

**Complicación de la anestesia:** Las complicaciones de la anestesia, que indican recuperación de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante la administración de la anestesia o durante la cirugía, espasmos faciales o succión en el tubo endotraqueal.

**Conciencia:** Se notificaron un número reducido de casos de recuperación de la conciencia en sujetos tratados con sugammadex. La relación con sugammadex es incierta. Anestesia superficial 20% (sparr et al 2007)

#### **Reaparición del bloqueo:**

En la base de datos conjunta de los ensayos en fase I-III con grupo placebo, la incidencia de reaparición del bloqueo medida mediante monitorización neuromuscular fue de un 2 % tras la administración de sugammadex y de un 0 % en el grupo placebo. La práctica totalidad de estos casos ocurrieron durante los ensayos de búsqueda de dosis en los que se administró una dosis sub-óptima (menos de 2 mg/kg)

### Información adicional para poblaciones especiales

#### Complicaciones pulmonares:

Durante un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se notificaron dos casos de broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento y no se puede descartar completamente la existencia de una relación causal. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares el anestesiólogo debe estar atento a la posible aparición de broncoespasmo.

Hipoxia con una incidencia del 9,3% (Groudine et al 2007)

Durante los ensayos clínicos, se notificó un caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin que se produjera ningún efecto adverso significativo. En estudios de tolerancia en humanos sugammadex se administró en dosis de hasta 96 mg/kg. No se notificaron reacciones adversas relacionadas con la dosis ni efectos adversos graves.

Los principales efectos adversos de suxametonio son: hiperkalemia, hipertermia maligna, bloqueo neuromuscular irreversible, arritmias cardíacas

Digeusia: en la fase I: El grupo tratado con sugammadex 12,6% frente 1,5% en el grupo tratado con placebo. 49 de los 56 casos ocurrieron con dosis de 32 mg/kg o superiores. En los ensayos fase II y III se relataron 6 casos

#### **6.2. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

-Opiniones de expertos:

Diels van den Dobbelsteen, Ph.D. Principal Toxicologist: "No tiene actividad farmacológica intrínseca, se utilizan ciclodextrinas como excipiente en muchas otras sustancias"

-FDA: The US FDA ha tenido preocupación respecto a la seguridad de sugamadex (hypersensitivity and allergic reactions), y por ello próximos estudios proveerán de mayor información antes del uso generalizado en Estados Unidos, sin embargo estaba conforme con su efectividad.

Como todo fármaco comercializado en los últimos cinco años estará sometido al programa de farmacovigilancia.

#### **6.3. Precauciones de empleo en casos especiales**

##### Monitorización de la función respiratoria durante la recuperación:

Es obligatorio aplicar ventilación mecánica a los pacientes hasta que se recupere la respiración espontánea de forma adecuada tras la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular fuera completa, el resto de los medicamentos que se utilizan en el periodo peri y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, por lo que podría ser necesaria la aplicación de ventilación mecánica.

##### Reparación del bloqueo:

En los ensayos clínicos se han notificado casos de reaparición del bloqueo tras la administración de dosis sub-óptimas (en estudios de búsqueda de dosis). Para prevenir la reaparición del bloqueo neuromuscular, deben utilizarse las dosis recomendadas para reversión de rutina o inmediata.

En el caso de que fuera necesario volver a administrar rocuronio o vecuronio, se recomienda respetar un tiempo de espera de 24 horas.

Si se necesitara administrar un bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, debe utilizarse un **bloqueante neuromuscular no esteroideo**.

##### Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la eliminación de sugammadex o del complejo de sugammadex-rocuronio fue más lenta, sin embargo en estos pacientes no se detectaron signos de reaparición del bloqueo neuromuscular. Los datos obtenidos de un número limitado de pacientes con insuficiencia renal que requerían diálisis indican una disminución no uniforme de los niveles plasmáticos de

sugammadex por hemodiálisis. No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.

Anestesia superficial:

En los ensayos clínicos, en los casos en los que se revirtió de forma intencionada el bloqueo neuromuscular durante la anestesia, se observaron ocasionalmente signos de anestesia superficial (movimientos, tos, muecas y contracciones de la traquea).

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no se metaboliza ni se elimina por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben tratarse con gran precaución.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se ha investigado sugammadex en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la UCI.

Reversión del bloqueo neuromuscular de otros fármacos que no sean rocuronio o vecuronio:

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para revertir el bloqueo inducido por bloqueantes neuromusculares **no esteroideos** tales como la succinilcolina o los derivados benzilisoquinólicos.

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para la revertir del bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares **esteroideos** que no sean el rocuronio o el vecuronio, ya que no se dispone de datos de eficacia y seguridad en estos casos.

Retraso de la recuperación:

Situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tal como cardiopatías, edad avanzada, o estados edematosos, pueden asociarse con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones alérgicas:

Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas y deben tomar las precauciones necesarias

Pacientes que siguen una dieta baja en sodio:

Cada ml de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente "exenta de sodio". Si se necesita administrar más de 2,4 ml de solución, debe tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

Prolongación del intervalo QTc:

Dos ensayos clínicos para evaluar los efectos de la administración de este medicamento sobre el intervalo QTc, ambos en voluntarios conscientes, demostraron que sugammadex, solo o en combinación con rocuronio o vecuronio no se asocia con una prolongación del intervalo QTc. El límite superior de confianza del 95 % (test de una cola) para la diferencia del QTc con placebo se encontró muy por debajo del margen de 10 ms para cada uno de los 12-13 puntos temporales evaluados en ambos estudios.

Población pediátrica

Los pocos datos disponibles en pacientes pediátricos sugieren que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) es similar al observado en adultos.

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones que se mencionan anteriormente para los adultos así como las advertencias debe tenerse también en cuenta para la población pediátrica.

Embarazo y lactancia:

No existen datos clínicos sobre la exposición de embarazadas a sugammadex.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionofetal, parto o desarrollo posnatal.

Se debe actuar con precaución cuando se administre sugammadex a mujeres embarazadas.

Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna humana. En estudios en animales se ha observado que sugammadex se excreta en la leche materna. La absorción oral de ciclodextrinas es por lo general baja y no se prevé que tenga efectos sobre el lactante tras la administración de una dosis única a la mujer durante el periodo de lactancia. Sugammadex puede utilizarse durante la lactancia.

-Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

-Interacciones potenciales:

• Interacciones de la captura:

La administración de sugammadex puede producir la disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) de ciertos medicamentos, por lo que la eficacia de los mismos podría disminuir.

Si se observa esta situación, el médico deberá considerar volver a administrar el mismo medicamento, administrar un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente que pertenezca a una clase química distinta) y/o aplicar las intervenciones no farmacológicas que sean necesarias.

• Interacciones por desplazamiento:

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con sugammadex, podría producir un desplazamiento del rocuronio o el vecuronio del complejo de sugammadex y en consecuencia, podría observarse una reaparición del bloqueo. En esta situación, se debe administrar al paciente ventilación mecánica. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento si se administra por perfusión. En situaciones en las que puedan anticiparse interacciones potenciales por desplazamiento por la administración parenteral de otro medicamento en un periodo de 6 horas tras la administración de sugammadex, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar los signos de reaparición de bloqueo (aproximadamente hasta 15 minutos). Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con unos pocos medicamentos (toremifeno, flucloxacilina (no comercializado en España) y ácido fusídico (sólo comercializado por vía tópica)).

#### 6.4. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos.

### 7. AREA ECONÓMICA

#### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento				
	Sugammadex (bloqueo moderado)	Sugammadex (bloqueo profundo)	Sugammadex (bloqueo intenso)	Neostigmina (0.5mg/1ml)
Precio unitario (PVL+IVA)	74€	74€	74€	0.57€
Posología	2 mg/kg	4mg/kg	16mg/kg	50-70mcg/kg
Coste tratamiento*	74€	148€	444€	3,05€
Coste global	74€	148€	444€	3,05€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	70,95€	144.95€	440.95€	

\* calculado para 70 kg

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 70,95 €, 144,95 € y 440,95 € (dependiendo si es bloqueo moderado, profundo o intenso) frente a neostigmina.

#### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No es posible calcular el CEI basado en el NNT, al ser la variable evaluada el tiempo en alcanzar un cociente T4/T1 de 0.9

#### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No disponible

#### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

##### Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes*	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
503.55	43,76€	220.434€
3357	437,76€ (moderado)	1.469.560€

Respecto al consumo de ampollas de neostigmina en 2008 en los quirófanos. Según el GINF del 5 al 15 % de las a.generales en las que se utiliza esteroides como relajantes musculares serán reemplazadas con sugammadex, por ello se hacen dos estimaciones: suponiendo un 15% de los pacientes tratados con neostigmina, y un 100% de los tratados con neostigmina.

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 503 pacientes con el nuevo fármaco (15%). El coste anual adicional para el hospital será de 220.434 euros.

#### 7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

#### 7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

### 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

#### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste  
Eficacia: en los estudios disponibles se evidencia un tiempo de recuperación significativamente menor para sugammadex que para inhibidores de acetilcolinesterasa cuando se utilizan para revertir bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio y vecuronio.

Seguridad: En los ensayos preeliminares 1833 pacientes se expusieron al fármaco, la mayoría de los pacientes comprendidos entre 18 y 64 años, sugammadex ha mostrado tener un perfil de seguridad adecuado. las reacciones adversas más frecuentes fueron disgeusia, anestesia superficial y reacción de tipo alérgico (razón por la cual no está aprobado en Estados Unidos, a la espera de más datos de seguridad) por lo general fue bien tolerado.

Experiencia en neonatos es muy limitada, al igual que en pacientes mayores de 75 años, por lo que no se recomienda su uso en estos casos.

No se ha investigado sugammadex en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la UCI.

Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

-Evaluación de las principales mejoras en la relación beneficio riesgo respecto a las alternativas preexistentes para el conjunto de la población estudiada: no es necesaria la coadministración de anticolinesterásicos, reversión del bloqueo desde cualquier profundidad, permite mayor flexibilidad en los tiempos de anestesia, menor tiempo de intubación con las complicaciones que conlleva, menor tiempo de permanencia en la sala de recuperación.

-Evaluación de la relación beneficio riesgo para subgrupos de pacientes:

Pacientes con complicaciones cardio-pulmonares en los que la utilización de anticolinesterásicos y/o atropina esté contraindicada, sugammadex revierte el BNM sin alterar el sistema colinérgico.

Pacientes que hayan recibido sobredosis accidental.

Se debe emplear con precaución en pacientes con IR y/o IH.

-Evaluación de la utilidad/necesidad en el hospital:

Permite reversión inmediata del bloqueo y extubación rápida, con el consiguiente inicio de respiración normal y recuperación de motilidad laríngea evitando así complicaciones por broncoaspiración.

-Evaluación de la relación coste/efectividad: Es un fármaco con gran impacto económico para nuestro hospital, se estima que durante un año serán tratados en un total de 503 pacientes con el nuevo fármaco(15%). El coste anual adicional será de 220.434euros. Por lo que parece necesario seleccionar los pacientes en los que podría alcanzarse un balance adecuado entre beneficios, riesgos y costes.

**8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

Lugar en terapéutica: Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio y rocuronio  
Indicaciones para las que se aprueba.

Condiciones de uso: Descripción

Sería valorable la condicionalidad a un protocolo de uso y establecimiento de un método de seguimiento de las condiciones de uso.

**8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

**8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

No

**8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**

No

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1.Ficha técnica bridion@:<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/H-885-PI-es.pdf>.
- 2.Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- 3.Micromedex: Sugammadex (Drugdex® Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com>
4. Sugammadex. In: Adis R&D Insight. ADIS International@. Disponible en URL: <http://bi.adisinsight.com/frames.aspx>
5. Nicholson WT et al. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1181-1188. (578.751)
6. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 575-581. (573.701)

7. Sugammadex 100mg/ml solution for injection (Bridion®) No.(527/09). Schering-Plough (January 2009). Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk>. [consultado el 08-06-2009].
8. Horizon Scanning Technology Briefing: Sugammadex (Org 25969) for reversal of muscle relaxation in general anaesthesia. Disponible en URL: <http://www.pcpoh.bham.ac.uk> [consultado el 08-06-2009]. Mirakhur RK et al. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009; 64(s1): 45 – 54.
9. Booij LH. Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl 1): 31–37.
10. Caldwell JE. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 66–72.
- 11- Yang L et al. Sugammadex. A Review of its Use in Anaesthetic Practice. *Drugs* 2009; 69 (7): 919-942.
- 12- Groudine SB et al. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 555-562. (573.698)
- 13- Sacan O et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 569-574. (573.700)
- 14- Sparr HJ et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007; 106(5): 935-943. (575.701)
- 15- Suy K et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106(2):283-288. (570.814)
- 16- De Boer HD et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107(2):239-244. (580.051)
- 17- Pühringer FK et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dosefinding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008; 109 (2): 188-97. (603.157)
- 18- Jones RK et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109(5): 816-24. (606.077)
- 19- Flockton EA et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100(5): 622-30. (596.520)
- 20- Vanacker BF et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 563-8. (573.699)
- 21- Shields M et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006; 96(1): 36-43. (549.280)
- 22- Sorgenfrei IF et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104(4): 667-74.
- 23- Staals LM et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008; 101(4): 492-497. (604.747)
- Cammu G et al. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008; 100(3): 373-379.
- 25- Lee C et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110(5): 1020-5.
- 26- White PF The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesth Analg* 2009; 108(3):846-51.
- 27- Plaud B. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110(2):284-94.
- 28- Dahl V et al. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesth* 2009. Disponible en URL: <http://www.csalud.junta-andalucia.es>. [consultado el 10-06-2009] [DOI:10.1097/EJA.0b013e32832c605b].
- 29- Molina AL et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg kg<sup>-1</sup>) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg kg<sup>-1</sup>). *Br J Anaesth* 2007; 98(5): 624- 627. (576.286)
- 30- Lenz A et al. Emergency use of sugammadex after failure of standard reversal drugs. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 585-586. (573.703)