SUGAMMADEX

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 14/10/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Sugammadex
Indicación clínica solicitada: Cualquier situación en la que se haya relajado al paciente, para revertir los distintos grados de Bloqueo neuromuscular (BNM) inducido con rocuronio o vecuronio (de rutina o inmediata).
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez.
Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Castaño MR, Moya I, González MP, Alegre E, Borrero JM, Galindo MM. Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos, noviembre 2009.[1]
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor
Justificación de la solicitud:

- Capacidad para revertir rápidamente el BNM, permite mantenerlo a un nivel adecuado hasta el final del procedimiento.
- Evita efectos cardiovasculares y gastrointestinales adversos asociados a los inhibidores de la acetilcolinesterasa y anticolinérgicos que se utilizan actualmente para la reversión.
- Reduce la incidencia de BNM residual y sus complicaciones asociadas.

Fecha recepción de la solicitud: 13/01/2010
Petición a título: Consenso. Firma también la solicitud un facultativo de UCI.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Sugammadex
Nombre comercial: Bridion ®
Laboratorio: Organon España
Grupo terapéutico. Todos los demás grupos terapéuticos Código ATC: V03AB
Vía de administración: intravenosa
Tipo de dispensación: H (uso hospitalario)
Vía de registro: Procedimiento centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de 10 unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Solución inyectable	100 mg/mL 2 mL	603080		71,19 €
Solución inyectable	100 mg/mL 5 mL	603081		177,97 €

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[2].

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 no despolarizantes de tipo esteroideo (rocuronio y 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 el vecuronio. Es ineficaz frente a succinilcolina o relajantes musculares del tipo bencilisoquinolínico (cis-atracurio y mivacurio).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA: (25-7-2008)
- Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.
- Población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

FDA:
No aprobado debido a los problemas de hipersensibilidad/reacciones alérgicas.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir, independientemente del régimen de anestesia aplicado.

Reversión de rutina:
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 (bloqueo moderado). 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 (bloqueo profundo).

Reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio:
Se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.
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.
No se ha investigado sugammadex en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

4.4 Farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se han calculado a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex no complejadas y las sí complejadas.

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. 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 ($t_{½}$) de sugammadex en adultos es de 1,8 horas y el aclaramiento plasmático se estima en 88 mL/min. Más del 90 % de la dosis se excreta 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.

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

Nombre	Sugammadex	Neostigmina (+atropina)
Presentación	100 mg/mL vial: 2 mL y 5 mL	Neostigmina Braun® amp 0.5mg/mL Atropina 1mg/1 mL
Posología	-Reversión de rutina: 2 (moderado) ó 4 mg/Kg (profundo) -Reversión inmediata: 16 mg/Kg	Neostigmina 50 a 70 mcg/Kg + Atropina 15 a 20 mcg/Kg
Características diferenciales	No necesita administrarse con anticolinérgicos.	Deben administrarse junto con un anticolinérgico

Los pacientes quirúrgicos que requieren anestesia a menudo reciben un fármaco bloqueante neuromuscular junto con el régimen anestésico. El bloqueo neuromuscular induce una parálisis temporal que permite la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, favoreciendo el acceso quirúrgico seguro a determinados órganos y tejidos.
Los bloqueantes neuromusculares comercializados se pueden clasificar según su mecanismo de acción, estructura química, e inicio y duración del efecto, tal como refleja la siguiente tabla:

Medicamento	Tipo	Estructura química	Inicio de acción	Duración
Succinilcolina=suxametonio (Anectine®)	Despolarizante	Diacetilcolina	Muy rápido	Ultracorta
Rocuronio (Esmeron®)	No despolarizante	Aminoesteroide	Rápido	Intermedia
Vecuronio (Norcuron®)	No despolarizante	Aminoesteroide	Intermedio	Intermedia
Atracurio (Tracrium ®)	No despolarizante	Bencilisoquinolina	Intermedio	Intermedia
Cis-atracurio (Nimbex®)	No despolarizante	Bencilisoquinolina	Lento	Intermedia-larga

Los bloqueantes no despolarizantes pueden requerir el uso de agentes reversores del bloqueo, que minimicen los efectos postoperatorios del bloqueo neuromuscular residual, como hipoventilación, obstrucción aérea e hipoxia. Los fármacos actualmente disponibles para revertir el bloqueo neuromuscular son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, edrofonio), pero tienen el inconveniente de actuar tanto a nivel de receptores nicotínicos como muscarínicos, asociándose a efectos adversos tales como hipotensión, bradicardia, aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción. La adición de un fármaco antimuscarínico como la atropina o el glicopirrolato busca contrarrestar esta actividad, pero su uso conlleva la aparición de otros efectos adversos como visión borrosa, taquicardia, sequedad de boca, etc. Además los agentes anticolinesterásicos no son útiles para revertir el bloqueo profundo, necesitan de una recuperación parcial espontánea para poder ser eficaces, y tienen una duración de acción limitada lo que en ocasiones puede conducir a que se produzca una parálisis residual.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone el EPAR de la EMEA. Se consideran los 4 ensayos pivotales que se presentaron para la evaluación del fármaco. Además hay varios ensayos más en situaciones específicas que se presentaron como apoyo que no se tienen en cuenta aquí.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Reversión de rutina: bloqueo neuromuscular profundo

Referencia: Jones et al[3]

Se describe la eficacia de **sugammadex frente a la neostigmina** en el bloqueo neuromuscular con **rocuronio**.
-Nº de pacientes: 74
-Diseño: fase III, aleatorizado, grupos paralelos, multicéntrico, ciego para los asesores de seguridad.
-Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación y mantenimiento)+4mg/kg sugammadex
-Tratamiento grupo control: Rocuronio(intubación y mantenimiento)+ 70 mcg/kg neostigmina
-Criterios de inclusión: mayor de 18 años, clase ASA I-IV, intervenidos con anestesia general en decúbito supino y requieran rocuronio para la intubación y relajación muscular.
-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos u otros fármacos usados en anestesia y mujeres embarazadas, que den el pecho y en edad fértil que utilicen solo anticonceptivos hormonales o que no utilicen un método adecuado de contracepción. También todos los que hubieran participado en un ensayo clínico 30 días antes del comienzo de este ensayo y todos aquellos que hayan tomado medicación que altere la función muscular (magnesio, anticonvulsivantes, antibióticos).
- Pérdidas: 11 de 48 en el brazo de sugammadex (30%) y 3 de 40 en de neostigmina (8%).
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio Bloqueo profundo	***Sugammadex N (37)***	***Neostigmina N (37)***	**RAR o Diferencia riesgo absoluto (IC95%)**	***p***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal (mediana)min -TOF ratio to 0.9	*2.7*	*49.0*	*46.3*	*<0.001*	*No procede*
Resultados secundarios de interés -TOF ratio to 0.8 -TOF ratio to 0.7 *-Extubación traqueal antes de la URP** *-Nivel 5-s head lift test** *-No tenían signo de debilidad muscular** **Se miden cuando el paciente se considera cooperador.*	 *2.3* *1.8* *70%* *33 de 34 (97%)* *31 de 34 (91%)*	 *40.9* *32.1* *59%* *28 de 30 (93%)* *25 de 30 (83%)*	 *38.6* *30.3* *11% (-38% a +16%)* *-3.7% (-14 a +7)* *-7.8 (-24 a +9)*	 *<0.001* *<0.001* *NS* *NS* *NS*	 *No procede* *“* *“* *“* *“*

Reversión de rutina: bloqueo neuromuscular moderado

Referencia: Khuenl-Brady KS el al.[4] [4]

Se compara la reversión producida por **sugammadex** y la producida por **neostigmina** en el bloqueo por **vecuronio**
-Nº de pacientes: 100 randomizados, 93 tratados.
-Diseño: Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, control activo, multicéntrico, ciego para los asesores de seguridad.
-Criterios de inclusión: mayor de 18 años, clase ASA I-III, índice, programados para una intervención quirúrgica en decúbito supino y requieran intubación traqueal.
-Tratamiento grupo activo: Vecuronio (intubación y mantenimiento)+2mg/kg sugammadex
-Tratamiento grupo control: Vecuronio (intubación y mantenimiento)+50 mcg/kg neostigmina
-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos u otros fármacos usados durante la anestesia general y mujeres embarazadas, en época de lactancia y en edad fértil que utilicen sólo anticonceptivo hormonal o no utilicen un método adecuado de contracepción. También todos los que hubieran participado previamente en un ensayo clínico con sugammadex y todos aquellos que hayan tomado medicación que altere la función muscular.
-Pérdidas: En el grupo de sugammadex hubo 3 (6%) y en el brazo de neostigmina 4 (8%). Las razones fueron similares en ambos grupos.
-Tipos de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio Bloqueo profundo con vecuronio	***Sugammadex N (48)***	***Neostigmina N (45)***	***RAR o* Diferencia riesgo absoluto *(IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal (mediana) - TOF ratio to 0.9	*2.1*	*18.9*	*16,8*	*<0.0001*	*No procede*

Resultados secundarios de interés -TOF ratio to 0.8 -TOF ratio to 0.7 -Estado de conciencia* *- Nivel 5-s head lift test ** -Debilidad general muscular* **Medidos antes de transferirlos a la sala del despertar. No hubo diferencias antes de darles el alta de la sala del despertar.*	 *1.9(N=46)* *1.6(N=46)* *60.4%* *98%* *100%*	 *10.8(N=42)* *6.4(N=43)* *57.8%* *87%* *100%*	 *8.9* *4.8* *-2.6% (-25 a 19.80)* *-11%(22.74 a 0.74)*	 *<0.0001* *<0.0001* *NS* *NS* *NS*	 *No procede* *"* *"* *"* *"*

Referencia: Flockton EA et al[5].

Se compara la reversión con **sugammade**x producido por **rocuronio** con la de la **neostigmina** producida por **cis-atracurio**
-Nº de pacientes: 84 randomizados, 73 tratados.
-Diseño Ensayo en fase IIIa, randomizado, ciego para los asesores de seguridad, multicéntrico, de noviembre de 2005 a mayo de 2006:
-Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación y mantenimiento)+2mg/kg sugammadex
-Tratamiento grupo control: Cisatracurio (mantenimiento)+50 mcg/kg neostigmina
-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, clasificación ASA I-III y pendientes de cirugía en posición decúbito supino, con anestesia general y relajación muscular.
-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos, bloqueantes neuromusculares u otros fármacos usados durante la anestesia general. Pacientes que recibieran antibióticos, anticonvulsivantes o magnesio que interfieren en la acción de los bloqueantes así como todos aquellos que hayan participado en ensayos previos con sugammadex u otros fármacos 30 días antes de la inclusión en la ensayo. También mujeres embarazadas, en época de lactancia y en edad fértil que utilicen sólo anticonceptivo hormonal o no utilicen un método adecuado de anticoncepción.
-Pérdidas: en la rama del sugammadex fueron 8 (20%) y en la de la neostigmina 9 (20,5%). Las causas fueron similares en ambos grupos.
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Rocuronio/ Sugammadex N (nº 34)***	***Cisatracurio/ Neostigmina N (nº 39)***	***RAR o* Diferencia riesgo absoluto *(IC95%)***	***P***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal (mediana) -TOF de 0.9* *No hay diferencia entre los que sólo recibieron una dosis (n=17) de los que necesitaron otra de mantenimiento (n=15)*	*1.9*	*7,2*	*5,3*	*<0.0001*	*No procede*
Resultados secundarios de interés -TOF de 0.7 -TOF de 0.8 *-Signos clínicos: porcentaje de pacientes despiertos y orientados antes de pasar a la sala de despertar.* *-Signos clínicos: porcentaje de pacientes despiertos y orientados antes del alta de la sala de despertar.*	 *1.4 (N=32)* *1.6 (N=32)* *65%* *94%*	 *5.1 (N=36)* *6.5 (N=36)* *69%* *95%*	 *3.7* *4.9* *4% (-1.69 a 26.69)* *1%(-10.02 a 12.02)*	 *<0.0001* *<0.0001* *NS* *NS*	 *No procede* *"* *"* *"*

Reversión inmediata en bloqueo profundo

Referencia: Lee C et al.[6]

Se describe el tiempo que tarda **sugammadex** en revertir el bloqueo inducido por **rocuronio** comparado con la **recuperación espontánea por la succinilcolina**.
-Nº de pacientes: 115 randomizados, 110 tratados.
-Diseño: Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, multicéntrico, ciego para los asesores de seguridad. Conocido como estudio "Spectrum".
-Tratamiento grupo activo: Rocuronio (intubación)+16 mg/kg sugammadex
-Tratamiento grupo control: Succinilcolina (intubación)+ reversión espontánea
-Criterios de inclusión: edad comprendida entre 18 y 65 años, clase ASA I-II, índice de masa corporal menor de 30Kg/m_2, programados para una intervención quirúrgica de corta duración en decúbito supino y que requieran intubación traqueal.
-Criterios de exclusión: dificultad anatómica para la intubación, enfermedad muscular, disfunción renal, historia familiar de hipertermia maligna, alergia conocida a narcóticos u otros fármacos usados durante la anestesia general y mujeres embarazadas, que den el pecho y en edad fértil que no utilicen un método adecuado de contracepción. También todos los que han participado en un ensayo clínico 30 días antes del comienzo de este ensayo. También quedan excluidos todos aquellos que hayan tomado medicación que altere la función muscular (magnesio, anticonvulsivantes, antibióticos) y los que hayan sufrido infarto de miocardio en el año previo o tengan enfermedad isquémica cardiaca.
-Pérdidas. En el brazo de rocuronio/sugammadex se perdieron 3 (5%) pacientes y en el brazo de succinilcolina 5 (9%): Hubo dos pacientes que recibieron rocuronio/sugammadex por error y murieron.
-Tipos de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio Bloqueo profundo con rocuronio	***Rocuronio/ sugammadex N (55)***	***Succinilcolina N (55)***	**Diferencia riesgo absoluto**	***P***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal (mediana) - T1 al 10% (intervalo)	*4,2*	*7.1*	*2.9 min*	<0.0001	*No procede*
Resultados secundarios de interés -Ti al 90% -Signos clínicos:	*6.2* -	*10.9* -	*4.7 min* *Sin diferencias*	*<0.0001*	*No procede*

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

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:
El principal problema es el "no ciego". Por la imposibilidad de realizar este ensayo como doble ciego es probable que se haya producido sesgo a favor del medicamento evaluado a pesar de que la variable principal es objetiva.
Entre los ensayos pivotales en el de bloqueo profundo hay una gran diferencia entre el número de pacientes que abandonan el brazo de sugammadex (30%) y el de neostigmina (8%) por mayor número de problemas con el TOF-Watch® (instrumento para monitorizar la función neuromuscular) y por otras causas no conocidas. En el ensayo pivotal en bloqueo neuromuscular moderado en el que compara rocuronio/sugammadex con cisatracurio/neostigmina, hay un alto porcentaje de pérdidas (20%) en los dos brazos.
-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:
Los criterios de selección de los pacientes parecen adecuados y se podrían extrapolar a los de la práctica clínica, aunque faltan datos en niños y los datos en pacientes clase ASA IV son escasos, sólo representados en bloqueo profundo, aunque este tipo de pacientes es poco previsible en cirugía, por lo que requiere monitorización más específica.
-Relevancia clínica de los resultados:
La diferencia en el tiempo reversión del bloqueo profundo sí es relevante (46,3min), pero en el bloqueo moderado esta misma diferencia no es relevante (16,8 min). Tampoco es relevante el tiempo ganado en la reversión inmediata del bloqueo profundo frente a succinilcolina (2,7 min) excepto en los casos en los que se vea comprometida la vida del paciente.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se dispone de una revisión de la **Cochrane Library**[7] publicada en el mes de Octubre de 2009. En ella se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (18 ECAs) en pacientes adultos (1321 pacientes) en los que sugammadex fue comparado con placebo y otro fármaco, o en los que

diferentes dosis de sugammadex fueron comparadas entre ellas. Se excluyeron los ensayos no-aleatorizados y los estudios en voluntarios sanos.
Los resultados de esta revisión sistemática indican que, en comparación con placebo o neostigmina, el sugammadex puede revertir más rápido el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, independientemente de la profundidad del bloqueo. También se demostró que el sugammadex es eficaz en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por pancuronio o vecuronio; sin embargo, debido a que el número de estudios es muy limitado, no es factible establecer conclusiones finales en este sentido. Esta revisión no halló pruebas de una diferencia en el caso de eventos no deseados entre sugammadex, placebo o neostigmina. El sugammadex se asoció con eventos adversos graves en menos del 1% de los pacientes.
Se recomiendan estudios futuros con un tamaño de la muestra más grande para confirmar los hallazgos mencionados anteriormente (especialmente el perfil de seguridad del fármaco) y para evaluar el efecto del sugammadex sobre las medidas de resultado relacionadas con los pacientes, como la prevalencia de la debilidad residual y otras complicaciones después del bloqueo neuromuscular. También se necesitan ensayos futuros para establecer directamente la eficacia y la seguridad del fármaco cuando se utiliza en situaciones como "no se puede intubar, no se puede ventilar" e intubación fallida durante la inducción de secuencia rápida con el uso de rocuronio.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Scottish Medicines Consortium[8]**

Señalan que sugammadex, administrado después de rocuronio o vecuronio, ha demostrado una reversión del bloqueo neuromuscular más rápida comparado con un agente anticolinesterásico, y que cuando se administra con rocuronio en inducción de secuencia rápida, la media de tiempo de recuperación fue más rápida que cuando se usaba suxametonio.
Sin embargo, apuntan que sugammadex no es efectivo con atracurio o cisatracurio, usados comúnmente en la práctica en Escocia, y que podría producirse en consecuencia un aumento de la utilización de rocuronio y vecuronio.
También señalan que en reversión inmediata, puede ser una alternativa a suxametonio en el caso de pacientes en los que esté aumentado el riesgo de efectos adversos graves.
Este organismo concluye que “sugammadex se acepta como uso restringido para la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en adultos” y no recomiendan el uso de sugammadex para la reversión rutinaria del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos, niños o adolescentes, debido a que el laboratorio no presento un informe económico suficientemente robusto.

- **Health Technology Assessment[9]**

Realiza una revisión sistemática así como un análisis económico del uso de sugammadex en anestesia general. Concluye que sugammadex puede ser una opción costo-efectiva comparada con neostigmina-glicopirrolato para la reversión del BNM moderado y también facilita la recuperación de pacientes con bloqueo profundo. Rocuronio + sugammadex pueden considerarse sustitutos de succinilcolina para reversión rápida de BNM , aunque puede que no sea costo efectivo para algunos grupos de pacientes. Existen muchas dudas sobre si los beneficios de sugammadex pueden ser aplicados en la práctica clínica.

- **Osakidetza. Comité de Evaluación de medicamentos de uso hospitalario[10]:**

Sugammadex ha demostrado producir una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la neostigmina, tanto en el bloqueo moderado como el bloqueo profundo inducido por rocuronio. En el caso del vecuronio algunos autores consideran que el número de estudios es insuficiente para obtener conclusiones definitivas. También ha demostrado acortar el tiempo de recuperación después de un bloqueo moderado inducido por rocuronio respecto al obtenido con neostigmina después de un bloqueo por cisatracurio.
Ha demostrado una mayor rapidez en la reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio respecto a la recuperación espontánea tras la administración de succinilcolina.
El perfil de seguridad se puede considerar como adecuado. No obstante, quedan algunos puntos por resolver, como el riesgo real de reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, y un posible efecto sobre la coagulación.
Sugammadex es un medicamento que aunque no tenga un coste exagerado por paciente a la dosis más habitual (2 mg/kg), en caso de utilizarse de forma sistemática tendrá un impacto económico importante.

Además es previsible un aumento de la utilización de rocuronio/vecuronio en perjuicio de los otros bloqueantes disponibles al estar disponible sugammadex.
El lugar en la terapéutica del sugammadex deberá establecerse considerando el perfil beneficio/riesgo/coste del fármaco:
1- Aquellas situaciones clínicas en las que la reducción del tiempo de recuperación del bloqueo en unos pocos minutos sea vital para el paciente como, por ejemplo, la intubación o ventilación fallida, o la intubación de secuencia rápida.
2- Reversión inmediata del bloqueo profundo por razones críticas u organizativas.
3- Situaciones en las que los medicamentos ya disponibles (neostigmina, succinilcolina) estén contraindicados o supongan un problema.
4- Intervenciones de corta duración que requieran un grado de bloqueo profundo.
De cualquier manera, y debido a su superior coste, debería evitarse su utilización para aquellas situaciones de uso rutinario, en las que no tenga trascendencia clínica acortar los tiempos de recuperación.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Los datos de seguridad de sugammadex provienen de 24 ensayos clínicos (de los cuales 14 son Fase II y 10 Fase III) en los que se incluyen 1.713 pacientes.
La reacción adversa notificada más frecuentemente fue la disgeusia (sabor metálico o amargo) y se observó principalmente tras dosis iguales o superiores a 32 mg/kg de sugammadex, en 1/10 pacientes.
Los más graves fueron las complicaciones de la anestesia tales como movimiento de las extremidades o del cuerpo, tos, espasmos faciales o succión del tubo endotraqueal que se dieron entre 1/100 a 1/10 pacientes. Del total de 1.713 pacientes tratados con sugammadex a las dosis indicadas, 4 experimentaron recurrencia del bloqueo neuromuscular.
En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco sugammadex en 640 pacientes incluidos en 10 estudios controlados, con 140 pacientes tratados con placebo, para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio La incidencia de reacciones adversas son similares con ambos bloqueantes neuromusculares Entre ellos se presentan diferencias significativas en los casos siguientes: alteraciones del sistema nervioso, molestias gastrointestinales, complicaciones de la anestesia, complicaciones de la vía respiratoria durante la anestesia y reacciones de hipersensibilidad.

Estudios en fase I-III comparados con placebo. Reacciones adversas totales.				
Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Sugammadex N (nº 640)***	***Placebo N (nº 140)***	***RAR (IC 95%)***	***NNH o NND (IC 95%)***
-Alteración del sistema nervioso (disgeusia)	*19%*	*4%*	*-15% (19.45% a -10.55%)*	*-7 (-9.48 a -5.14)*
-Molestias gastrointestinales	*13%*	*3%*	*-10% (-13.84% a -6.16%)*	*10 (-16.24 a -7.22)*
-Complicaciones de la anestesia[1,4]	*8%*	*1%*	*-7% (23.10% a -10.34%)*	*-14 (-23.10 a -10.34)*
-Complicaciones de la vía respiratoria de la anestesia[3]	*1%*	*0%*	*-1% (-1.77% a -0.23%)*	*-100 (-436.4 a -56.47)*
-Reacción de hipersensibiidad2	*1%*	*0%*	*-1% (-1.77% a -0.23%)*	*-100 (-436.4 a -56.47)*

[1]Las complicaciones de la anestesia se refieren a la recuperación de la función neuromuscular, durante la anestesia o la cirugía, tales como movimiento de las extremidades o del tronco, tos, espasmos faciales o succión del tubo endotraqueal.
[2] Un total de siete pacientes en los ensayos clínicos fueron identificados con síntomas clínicos que podrían ser indicativos de una hipersensibilidad a sugammadex. De ellos, dos pacientes dieron positivo al test intradérmico con sugammadex. Ya que se trataba de una primera

exposición a sugammadex, podría considerarse que una previa exposición a otro compuesto relacionado estructuralmente con él como otra ciclodextrina o antibióticos beta- lactámicos pudiera haber sido el causante de una hipersensibilidad cruzada. No hay datos clínicos hoy día que apoyen esta teoría. Por ello, estudios de farmacovigilancia son necesarios para detectar posibles reacciones adversas de hipersensibilidad tan poco frecuentes.
[3]La neostigmina ha tenido mayor porcentaje (2%) de complicaciones respiratorias que el sugammadex (1%) en ensayos en fase III donde han sido comparados.
[4]No se han encontrado diferencias en los ensayos que comparan Sugammadex con neostigmina.
Se produjeron un total de 135 reacciones adversas graves (6% con sugammadex y 1% con placebo), de las que 122 aparecieron después de la administración del producto, pero sólo 8 fueron imputadas a sugammadex tanto por el investigador como por el laboratorio. No hubo muertes. Se produjeron 3 casos de aumento del intervalo QT (más uno en el grupo placebo), hipotensión y dificultad respiratoria un día después de la administración. El paciente que sufrió la hipotensión fue posteriormente diagnosticado de insuficiencia respiratoria y fibrilación atrial. Un paciente sufrió un fallo cardiaco grave después de la administración de sugammadex.
- Sugammadex/Neostigmina:
No hubo diferencias significativas en las reacciones adversas entre el grupo con sugammadex y el grupo control con neostigmina, ni tampoco entre estos y el bloqueante neuromuscular utilizado (rocuronio o vecuronio), aunque el porcentaje de reacciones adversas fue algo superior en el grupo que utiliza rocuronio independientemente del fármaco utilizado para la reversión.
En cuanto a las reacciones adversas graves se produjeron en el 3% del grupo tratado con sugammadex y en el 4% con neostigmina. El 2% en ambos grupos se debieron a heridas, envenenamiento y complicaciones comunes del procedimiento. Ninguna de estas reacciones fue imputada a sugammadex por el investigador.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- La FDA ha denegado en enero de 2009 la autorización de sugammadex debido a las dudas sobre los problemas de hipersensibilidad/alergia.
- El informe “Scottish Medicines Consortium” señala que la población en estudio sometida a sugammadex (1713 personas) no es suficiente para detectar reacciones adversas infrecuentes como las de hipersensibilidad y que sólo hay un paciente grave (clase ASA IV) incluido en los ensayos.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
-*Pediatría*:
Los datos en población pediátrica son limitados
- Niños y adolescentes: para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio cuando reaparece el T2 en niños y adolescentes (2-17 años) se recomienda la administración de 2 mg/kg de sugammadex. No se ha investigado la utilización de este medicamento en otras situaciones de reversión de rutina y por tanto, no se recomienda hasta que se disponga de más datos.
No se ha investigado la reversión inmediata en niños y adolescentes y por tanto, no se recomienda.
- Recién nacidos a término (neonatos) y niños pequeños: no se recomienda el uso de sugammadex en recién nacidos a término y niños pequeños al no haber sido evaluada la seguridad y la eficacia en estos grupos de pacientes.
-*Embarazo y lactancia:*
No se ha estudiado en mujeres embarazadas.
Se desconoce si sugammadex se excreta por la leche materna. Como la absorción tras la administración oral de ciclodextrinas es baja, no se prevé que tenga efectos sobre el lactante la administración de una dosis única a la mujer durante el periodo de lactancia.
-*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.
-Insuficiencia renal:
No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr<30mL/min).
-Pacientes obesos.
Se seguirán las mismas recomendaciones que para adultos.
-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.
-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.
-Pacientes que siguen una dieta baja en sodio:
Cada mL de solución contiene 9,7 mg 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.
Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.
Interacciones:
Pueden ser por captura (como ocurre con los anticonceptivos hormonales, ya que sugammadex puede retener en su estructura a los progestágenos) o por desplazamiento (toremifeno, flucloxacilina y ácido fusídico, pueden desplazar a rocuronio o vecuronio de su unión a sugammadex, incrementando el tiempo de recuperación y pudiendo inducir un nuevo bloqueo neuromuscular).

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

Se recomienda la implantación de algún sistema en el Hospital para evitar confusiones entre los dos envases de acondicionamiento primario, debido a la similitud de las dos dosis disponibles

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.

Reversión con:	REVERSION RUTINA		REVERSION INMEDIATA
	Moderada	Profunda	
Sugammadex Coste tratamiento (Paciente 70 kg)	2mg/kg 71.19€	4mg/kg 142.38€	16 mg/kg 355.95€
Neostigmina + Atropina Coste tratamiento (70 kg)	50-70 mcg/kg + 15-20 mcg/kg 0.83€	50-70 mcg/kg + 15-20 mcg/kg 0.83€	
(No se usa reversor BNM)			0€
COSTE INCREMENTAL	70.36€	141.55€	355.95€

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

Interpretación. Según el Servicio de Anestesiología, se estima que se tratarán unos 3 pacientes a la semana, en reversión de rutina con indicación para este fármaco y algún caso aislado de reversión inmediata; durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de unos 150 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de entre 10554 € y 21232,5 €. A esto habría que añadir los 356 € que costaría cada reversión inmediata.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Sugammadex ha demostrado en los ensayos clínicos disminuir el tiempo de reversión del BNM que producen rocuronio y vecuronio, aunque en este último los efectos no son tan claros, siendo relevante esta disminución en el bloqueo profundo de rutina. No es relevante en el bloqueo moderado ni en el bloqueo profundo inmediato. En este último sería de utilidad en los casos en los que se vea comprometida la vida del paciente. No se han publicado estudios que analicen la reversión inmediata de BNM producido por vecuronio.

-Las reacciones adversas parecen similares a las que se producen con nesostigmina. Deberá hacerse una farmacovigilancia especial en relación a las reacciones adversas de hipersensibilidad.

-El coste incremental respecto a la terapia de referencia, va de 70 a 356 € según el tipo d bloqueo a revertir.

De acuerdo con el Servicio de Anestesia se recomienda incluir en la Guía con los siguientes criterios de uso:
1- Aquellas situaciones clínicas en las que la reducción del tiempo de recuperación del bloqueo en unos pocos minutos sea vital para el paciente como, por ejemplo, la intubación o ventilación fallida, o la intubación de secuencia rápida.
2- Reversión inmediata del bloqueo profundo por razones críticas u organizativas.
3- Situaciones en las que los medicamentos ya disponibles (neostigmina, succinilcolina) estén contraindicados o supongan un problema.
4- En pacientes con patologías cardiacas donde está contraindicado el uso de atropina.

Debido a la falta de estudios en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en UCI, no se puede recomendar su uso en esta unidad.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 20/10/2010 Fecha de notificación: 21/12/2010

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir Sugammadex en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio con los siguientes criterios de uso:
1- Aquellas situaciones clínicas en las que la reducción del tiempo de recuperación del bloqueo en unos pocos minutos sea vital para el paciente como, por ejemplo, la intubación o ventilación fallida, o la intubación de secuencia rápida.
2- Reversión inmediata del bloqueo profundo por razones críticas u organizativas.
3- Situaciones en las que los medicamentos ya disponibles (neostigmina, succinilcolina) estén

contraindicados o supongan un problema.
4- En pacientes con patologías cardiacas donde está contraindicado el uso de atropina.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Castaño Mr, Moya I, González MP, Alegre E, Borrero JM, Galindo MM. Sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos, noviembre 2009.
[2] Ficha Técnica de Bridion®. EMEA 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf
[3] Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology 2008;109(5):816-24.
[4] Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. "Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine". Anesth Analg 2010; 110(1):64-73.
[5] Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, Giunta FG, Meistelman C, Prins ME. 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.
[6] Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. "Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium". Anesthesiology 2009; 110(5):1020-5.

[7] Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007362.
[8] Sugammadex 100mg/mL solution for injection (Bridion®) No.(527/09). Schering-Plough (January 2009). Disponible en URL: http://www.scottishmedicines.org.uk. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sugammadex_Bridion_FINAL_for_Website.pdf
[9] Chambers D, Paulden M, Paton f, Heirs M, Duffy S, Craig D et al. sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anesthesia: a systematic review and economic assessment. Health Tecnology Assessment 2010;14 No 39.
[10] Sugammadex. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario. Osakidetza. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco, noviembre 2009.