

SUGAMMADEX

Para la reversión del bloqueo neuromuscular por rocuronio o vecuronio
(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Guadalajara)
21/07/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Autores: Elena Luque López (Residente de 2º año), Marta Blasco Guerrero (FEA Farmacia), Ana Horta Hernández (responsable del Servicio de Farmacia).

Tipo de informe: ORIGINAL

Fecha de redacción: Julio 2009

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. José R. Rodríguez Fraile (Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación)

Fecha recepción de la solicitud: 26 de junio de 2009

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO ¹

Nombre genérico: Sugammadex

Nombre comercial: Bridion®

Laboratorio: Schering-Plough

Grupo terapéutico: Antídotos

Código ATC: V03AB35

Vía de administración: Inyección única en bolus.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Fecha de aprobación: Centralizado a nivel europeo por la EMEA (25/07/2008)

Presentaciones y precio				
Nombre comercial	Composición	Presentación	Unidades	PVL/unidad (+4% IVA)
Bridion® 100 mg/ml	Sugammadex	Vial 2 ml	10	10 viales- 740 €
		Vial 5 ml	10	10 viales- 1.850 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA: (Aprobado el 25 de julio de 2008)

Reversión del bloqueo neuromuscular por rocuronio o vecuronio.

En niños y adolescentes: sólo se recomienda el uso de sugammadex para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

AEMyPS: (Aprobado el 14 de octubre de 2008)

4.2 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 el vecuronio.

4.3 Farmacocinética

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 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.

4.4 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir. La dosis recomendada no depende del régimen de anestesia aplicado.

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

Reversión de rutina:

4 mg/kg 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.

2 mg/kg 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

4.5 ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS DISPONIBLES:

Características comparadas con otros medicamentos similares	
Nombre	Neostigmina
Presentación	Prostigmine® 0,5 mg
Posología	1-5 mg i.m. o i.v.
Características diferenciales	Diferencia considerable del tiempo de recuperación.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles

Existen 4 ensayos pivotaes:

- Estudio en reversión de rutina: desde un bloqueo neuromuscular (BNM) profundo: sugammadex 4 mg/kg comparado con neostigmina 70 mcg/Kg
- Estudio en reversión de rutina: desde un BNM moderado:
 - sugammadex 2 mg/kg comparado con neostigmina 50 mcg/Kg
 - rocuronio y sugammadex 2 mg/Kg comparado con cisatracurio 0,15 mg/Kg y neostigmina 50 mcg/Kg
- Estudio en reversión inmediata: rocuronio 1,2 mg/Kg y sugammadex 16 mg/Kg comparado con succinilcolina 1 mg/Kg

Tabla 1. (2) y (3). En reversión de rutina en un BNM profundo

-Nº de pacientes: 157					
-Diseño: Ensayo pivotal en fase III, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, comparativo, con control activo, ciego para los asesores de seguridad					
-Criterios de inclusión: edad > 18 años, ASA 1-4, cirugía programada, bloqueo neuromuscular para la intubación.					
Resultados					
Variable evaluada		Neostigmina 70 mcg/kg	Sugammadex 4 mg/kg	P	IC 95%
Principal: -Tiempo medio desde la administración hasta la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 en minutos (rango)	Rocuronio 0,6 mg/kg (n=74)	(n=37) 49,0 (13, 3-145,7)	(n=37) 2,7 (1,2-16,1)	<0.001	S: 2,5-3,4 N: 43,5-58,4
	Vecuronio 0,1 mg/kg (n=83)	(n=36) 49,9 (46,0-312,7)	(n=47) 3,3 (1,4-68,4)	<0.001	S: 3,3-6,0 N: 55,6-78,9
Secundarios: - Tiempo para la recuperación del ratio T4/T1 a 0,7 y 0,8 En minutos	Rocuronio 0,6 mg/kg (n=74)	0,7—32,5 min 0,8—40,56 min	0,7—1,47 min 0,8—2,16 min	<0.001	
	Vecuronio 0,1 mg/kg (n=83)	0,7—36,23 min 0,8—43,57 min	0,7—2,27 min 0,8—2,42 min	<0.001	

Tabla 2. (4) y (5). En reversión de rutina en un BNM moderado

-Nº de pacientes: 189					
-Diseño: Ensayo pivotal en fase III, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, comparativo, con control activo, ciego para los asesores de seguridad					
-Criterios de inclusión: edad > 18 años, ASA 1-4, cirugía programada, anestesia general, bloqueo neuromuscular para la intubación.					
-Objetivo principal: Demostrar que sugammadex produce una recuperación más rápida que neostigmina del BNM inducido por rocuronio o vecuronio tras la reversión en la reaparición de T2.					
Resultados					
Variable evaluada		Neostigmina 50 mcg/kg	Sugammadex 2 mg/kg	p	IC 95%
Principal: -Tiempo medio desde la administración hasta la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 en minutos (rango)	Rocuronio 0,6 mg/kg (n=96)	(n=48) 17,6 (3,7-106,9)	(n=48) 1,4 (0,9-5,4)	<0.001	S: 1,3-1,7 N: 14,3-23,9
	Vecuronio 0,1 mg/kg (n=93)	(n=45) 18,9 (2,9-76,2)	(n=48) 2,1 (1,2-64,2)	<0.001	S: 2,3-3,4 N: 12,9-21,9
Secundarios: - Tiempo para la recuperación del ratio T4/T1 a 0,7 y 0,8 En minutos	Rocuronio 0,6 mg/kg (n=96)	0,7—6,10 min 0,8—9,45 min	0,7—1,01 min 0,8—1,11 min	<0.001	
	Vecuronio 0,1 mg/kg (n=93)	0,7—4,42 min 0,8—11,42 min	0,7—1,26 min 0,8—1,42 min	<0.001	

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos

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 (enrojecimiento y erupción eritematosa) tras la administración de sugammadex, una de las cuales fue una reacción alérgica leve confirmada.

6.2 Precauciones de empleo

Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo pacientes que requieran diálisis (ClCr < 30 ml/min))

Insuficiencia hepática: no se requieren ajustes de dosis porque sugammadex se elimina principalmente por vía renal.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser tratados con mucha precaución.

Población pediátrica:

Los datos en población pediátrica son limitados (sólo se ha realizado un estudio para estudiar la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición del T2).

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 hasta que se disponga de más datos.

La solución inyectable de Bridion 100 mg/ml puede diluirse a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis en la población pediátrica.

Recién nacidos a término (neonatos) y niños pequeños:

No se recomienda el uso de sugammadex en recién nacidos a término y niños pequeños hasta que se disponga de más datos.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

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

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 puede continuar siendo necesaria la aplicación de ventilación mecánica.

Si se volviera a producir el bloqueo neuromuscular tras la extubación, debería proporcionarse ventilación adecuada.

Reaparición 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.

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

Interacciones debidas a la duración prolongada del efecto de rocuronio o vecuronio:

Si se utilizan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el periodo postoperatorio debe prestarse una especial atención a la posibilidad de que se produzca una reparación del bloqueo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con sugammadex y otros medicamentos en adultos.

7. AREA ECONÓMICA

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Prostigmine @ 0,5 mg	Bridion @ 100 mg/ml
Precio unitario (PVL+IVA)	0,354 €	Vial 2 ml –74 € Vial 5 ml – 185 €
Posología	1-5 mg (2-10 amp)	Dosis de 2mg/kg Dosis de 4 mg/Kg Dosis de 16 mg/Kg
Coste día (dosis única)	0,708- 3,542 €	*Dosis de 2mg/kg – 74€ *Dosis de 4 mg/Kg – 148 € *Dosis de 16 mg/kg – 444 €
Para un individuo de 70 Kg de peso.		

El Dr. Rodríguez estima que puede haber de 500 a 1000 pacientes candidatos al año.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

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

Sugammadex es un fármaco innovador tanto por su estructura química como por su mecanismo de acción. Cubre una necesidad terapéutica no cubierta, permite revertir un BNM desde cualquier grado de profundidad, en corto espacio de tiempo y actúa con un perfil de seguridad excelente.

El Servicio de Farmacia recomienda la inclusión en la guía farmacoterapéutica, restringiendo el uso al Servicio de Anestesiología y con la siguiente indicación:

Reversión del bloqueo de rocuronio en pacientes con un bloqueo profundo que no permite la utilización de neostigmina o que requiera la reversión inmediata por riesgo de vía aérea.

Proponemos revisar el consumo de sugammadex en la Comisión de Farmacia y Terapéutica al cabo de 3 – 6 meses para evaluar el impacto económico que puede suponer el uso en nuestro hospital.

8.- BIBLIOGRAFÍA

¹ Ficha técnica de Bridion®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

² Lemmens H, El-Orbany M, Berry J and Martin G. Sugammadex reverses deep vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. Poster presented at the Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 13.17, 2007, San Francisco, California.

³ Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ and Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex. *Anesthesiology* 2008; 109:816-24

⁴ Blobner M et al. Sugammadex (2 mg/Kg) reverses moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade significantly faster compared with Neostigmine (50 mcg/Kg). Poster presented at the European Society of Anaesthesiology, 9-12 June 2007, Munich, Germany.

⁵ Álvarez Gómez JA et al. Reversal of vecuronium-induced moderate neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. Results from the AURORA trial. Poster presented at the European Society of Anaesthesiology, 9-12 June 2007, Munich, Germany