Corporació de Salut del Maresme i la Selva

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE SUGAMMADEX
COMISIÓN FARMACIA Y TERAPÉUTICA

1. IDENTIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS Y AUTOR/ES DEL INFORME

Fármaco: Sugammadex (Bridion®)
Autores: Eva Martínez.
Revisores: Dr Manubens, Julia Gonzalez.
Tipo informe: Adaptado.
Conflicto intereses: Ninguno.

2. DATOS DE SOLICITUD

Fecha de solicitud: Febrero 2010

Servicio: Anestesia. Dr Manubens

Indicación solicitada: Reversión del bloqueo neuromuscular profundo.

Medicamento similar disponible actualmente: Neostigmina-Prostigmine

Motivo de la solicitud: Reversión específica y altamente efectiva del rocuronio.

Servicios del Hospital que podrían utilizar el nuevo fármaco: Quirófano, Urgencias, Sala Partos.

3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre comercial	BRIDION
Nombre genérico	Sugammadex
Grupo farmacoterapéutico/ Codigo ATC	V03AB35
Laboratorio	Schering Plough
Presentación	Vial 100 mg/ml. Vial de 2 o 5 ml.
Vía administración	Intravenosa
Condiciones de dispensación	Uso Hospitalario (H)

Presentaciones y precio	Unidades x envase	Código	Coste Unitario PVL + IVA
Bridion 100 mg/ml. Solución inyectable vial 2 ml	10	**603080**	**76,96 €**
Bridion 100 mg/ml. Solución inyectable vial 5 ml	10	603081	192,4 €

4. ÁREA FARMACOLÓGICA

INTRODUCCION

Los agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) se usan con frecuencia en la anestesia como relajantes musculares durante la cirugía y para facilitar la intubación traqueal.

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

Después de la cirugía, cuando ya no hay necesidad de relajación, es importante que los efectos del ABNM se terminen rápida y eficazmente.

Los bloqueantes no despolarizantes pueden requerir el uso de agentes reversores del bloqueo, que minimicen los efectos postoperatorios del bloqueo neuromuscular residual.

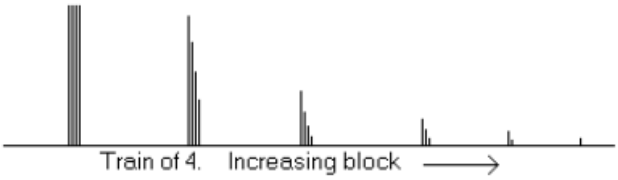
El bloqueo neuromuscular residual puede evaluarse con exactitud mediante la monitorización objetiva de la función neuromuscular por mecanomiografía o aceleromiografía. En estas técnicas, la contracción o aceleración muscular se mide cuantitativamente como una respuesta a la estimulación nerviosa periférica (por ejemplo, el nervio cubital). Existen diferentes patrones de estimulación nerviosa:

- **PTC= post-tetanic count (Estimulación con recuento postetánico).**

  Estimulación de una duración, frecuencia y secuencia características que se emplea cuando no hay respuesta al TOF (en bloqueos profundos).

- **TOF = train-of-four (Tren de cuatro estímulos**).

Método de estimulación nerviosa que consiste en aplicar en un nervio motor periférico 4 estímulos de 0,2 milisegundos de duración en un período de 2 segundos. Normalmente se utiliza el nervio cubital con respuesta en el aductor del pulgar. Este procedimiento normalmente da lugar a cuatro respuestas de contracciones (T_1a T_4) de igual altura. En presencia de los ABNM, las respuestas disminuyen y se desvanecen gradualmente.



- **TOFr (TOF ratio). Relación T4/T1**. Es la relación entre la cuarta y la primera respuesta del TOF. Se expresa en una escala 0-1: 0 = bloqueo total; 1 = ausencia de bloqueo.
  → Un TOFr de 0,9 supone recuperación prácticamente completa del bloqueo.

- **Bloqueo residual (Parálisis residual).** Es una recuperación fisiológica incompleta (TOFr <0,9) después del uso de un bloqueante neuromuscular.

El bloqueo residual posoperatorio ocurre con frecuencia después de la anestesia habitual. Su prevalencia varía entre diferentes estudios según el tipo de ABNM. Algunos estudios han demostrado una prevalencia inferior del bloqueo residual después de los ABNM de acción corta o intermedia, en comparación con los agentes de acción prolongada. Sin embargo, el bloqueo neuromuscular residual posoperatorio aún puede ocurrir en el grupo de ABNM de acción corta o intermedia con la prevalencia que varía de 16% a 60%

Al revertir el bloqueo neuromuscular se pueden evitar los riesgos asociados causados por el bloqueo residual, acortar el tiempo en la sala de operaciones, mejorar la calidad de recuperación del paciente y el momento del alta. Los agentes de reversión utilizados con mayor frecuencia son la neostigmina y el edrofonio, que son inhibidores de colinesterasa. Estos agentes inhiben la degradación de la acetilcolina en la unión neuromuscular (UNM) y, por lo tanto, permiten mayor transmisión de impulsos nerviosos hacia el músculo. Sin embargo, estos fármacos requieren de un antagonista muscarínico (por ejemplo, glicopirrolato* o atropina) para compensar sus efectos secundarios colinérgicos como la bradicardia, la hipotensión, la broncoconstricción y las náuseas o vómitos posoperatorios. Los efectos adversos asociados con el uso de antagonistas muscarínicos incluyen taquicardia, sequedad bucal y retención urinaria.

Sugammadex es el primer aglutinante relajante selectivo aprobado en Europa. No es un inhibidor de colinesterasa, sino una γ-ciclodextrina sintéticamente modificada que se une selectivamente a los agentes bloqueadores neuromusculares esteroides y forma complejos muy estrechos (rocuronio > vecuronio >> pancuronio). A diferencia de los inhibidores de colinesterasa, el sugammadex no interfiere con los sistemas receptores. Por lo tanto, es poco probable que presente los efectos secundarios muscarínicos que tienen otros fármacos de reversión para ABNM. El sugammadex trabaja mediante la encapsulación de ABNM esteroides. Una vez ligado dentro del sugammadex, el ABNM pierde la posibilidad de unión al receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular. Este hecho promueve la liberación de receptores de acetilcolina y la actividad muscular reaparece.

*No comercializado en España. Disponible como medicamento extranjero: Robinul®

4.1 Mecanismo de acción[1,2]

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un Agente Selectivo de Unión a Bloqueantes (Selective Relaxant Binding Agent). Forma un complejo inactivo 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

Sugammadex no actúa sobre la succinilcolina ni sobre los relajantes musculares del tipo bencilisoquinolínico.

4.2 Indicaciones aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio o Vecuronio.
Para la población pediátrica sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio. Fecha aprobación:14/10/2008
EMEA: Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio o Vecuronio.
Para la población pediátrica sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio. Fecha aprobación: 25/07/2008
FDA: No autorizado.

4.3 Posología.

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir, independientemente del régimen de anestesia aplicado.
Se recomienda aplicar una técnica de monitorización neuromuscular apropiada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular, así como la vigilancia del paciente en el post-operatorio inmediato para detectar efectos inesperados como la reaparición del bloqueo.

Adultos

Reversión de rutina:

Bloqueo profundo:
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

Bloqueo moderado:
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.

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 funcion 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. En caso de necesitar una recurarización se recomienda utilizar un bloqueante de tipo no esteroideo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

- IR leve y moderada (ClCr ≥ 30 y < 80 ml/min): Mismas recomendaciones de dosis que adultos.
- Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min y pacientes que requieren diálisis): No se recomienda.

Pacientes de edad avanzada
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
La dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas indicadas para adultos.

Insuficiencia hepática
Insuficiencia hepática leve-moderada: no se requieren ajustes de dosis. Sugammadex se elimina principalmente por vía renal.
Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios. Extremar precaución.

Población pediátrica
Los datos en población pediátrica son limitados.

Niños y adolescentes (2-17 años):
Para la reversión de **rutina** del bloqueo inducido por rocuronio (el vecuronio no se ha probado en pacientes pediátricos) cuando reaparece el T2 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 ni en reversión inmediata y por tanto, no se recomienda su uso.

Recién nacidos a término (neonatos) y niños pequeños:
No se recomienda el uso de sugammadex en recién nacidos a término y niños pequeños. La experiencia con el uso de sugammadex en niños pequeños (de 30 días a 2 años) es limitada y no se ha estudiado en neonatos (menos de 30 días).

Embarazo
No existen datos clínicos en mujeres embarazadas.

Lactancia
Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna humana. 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 podría utilizarse durante la lactancia.

4.4 Forma de administración

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en una única inyección en bolus. La inyección en bolus debe administrarse rápidamente, en un intervalo de 10 segundos directamente en una vena o una vía intravenosa preexistente.

Si sugammadex se administra utilizando la misma vía de perfusión previamente utilizada para otros medicamentos, es importante que dicha vía se lave adecuadamente (por ejemplo con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)) entre la administración de Bridion y los medicamentos para los que se ha demostrado incompatibilidad con Bridion o cuya compatibilidad con Bridion no ha sido establecida.
Sugammadex puede inyectarse utilizando la misma vía que para una perfusión ya iniciada con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 0,9 %, glucosa 5 %, cloruro de sodio 0,45 % y glucosa 2,5 %, solución Ringer lactato, solución Ringer y glucosa 5 % en cloruro de sodio 0,9 %.

Para pacientes pediátricos, la solución inyectable de sugammadex 100 mg/ml puede diluirse utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) hasta una concentración de 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis.

4.5 Farmacocinética[1,2]

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon 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 via intravenosa en bolus.

Metabolismo:
Sugammadex no se metaboliza y se elimina de forma inalterada por la orina..

Eliminación:
La semi-vida de eliminación (t½) 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.

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA:

5.1) ENSAYOS CLINICOS PIVOTALES.

Las indicaciones autorizadas de sugammadex se basan en los 4 ensayos pivotales en fase III.

• Reversión de rutina: bloqueo neuromuscular profundo

Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology. Noviembre 2008;109(5):816-24[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***
Resultado principal mediana)min -TOF ratio to 0.9	*2.7*	*49.0*	*46.3*	*<0.001*
Resultados secundarios de interés				
-TOF ratio to 0.8	*2.3*	*40.9*	*38.6*	*<0.001*
-TOF ratio to 0.7	*1.8*	*32.1*	*30.3*	*<0.001*
*-Extubación traqueal antes de la URP**	*70%*	*59%*	*11% (-38% a +16%)*	*NS*
*-Nivel 5-s head lift test**	*33 de 34 (97%)*	*28 de 30 (93%)*	*-3.7% (-14 a +7)*	*NS*
*-No tenían signo de debilidad muscular**	*31 de 34 (91%)*	*25 de 30 (83%)*	*-7.8 (-24 a +9)*	*NS*
**Se miden cuando el paciente se considera cooperador.*				

Se observaron efectos adversos en 97.3% pacientes grupo sugammadex y en 97.4% pacientes grupo neostigmina (tabla 2).

Table 2. Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients in Either Treatment Group, Regardless of Relation to Study Drug (All-subjects-treated Population, n = 75)

Adverse Event	Sugammadex, n = 37	Neostigmine, n = 38
Procedural pain	26 (70.3)	29 (76.3)
Nausea	14 (37.8)	19 (50.0)
Incision site complication	9 (24.3)	8 (21.1)
Postprocedural nausea	7 (18.9)	5 (13.2)
Vomiting	5 (13.5)	7 (18.4)
Flatulence	6 (16.2)	2 (5.3)
Procedural complication	2 (5.4)*	6 (15.8)†
Insomnia	5 (13.5)	4 (10.5)
Dizziness	0	5 (13.2)
Muscular weakness	4 (10.8)	3 (7.9)
Headache	3 (8.1)	4 (10.5)
Pharyngolaryngeal pain	3 (8.1)	4 (10.5)
Pruritus	3 (8.1)	4 (10.5)

* Both cases of mild tachycardia. † Includes five cases of tachycardia (four mild and one moderate) and one case of mild sinus bradycardia.

Los efectos adversos severos no se relacionaron con los fármacos de estudio, y fueron en dos pacientes grupo sugammadex (infección postoperatoria e ileo postoperatorio) y 3 pacientes en grupo neostigmina (nausea, dolor, disnea, perforación gástrica e ileo postoperatorio).
Un total de 27% (N=10) grupo sugammadex y 31.6% (N=12) grupo neostigmina experimentaron AEs considerados probablemente relacionados con el fármaco.

	Sugammadex (N=10)	Neostigmina (N=12)
Debilidad muscular	n=3	n=3
Nauseas	n=2	n=5
Nauseas post procedimiento	n=2	n=2
Vómitos	n=2	n=2
Complicación postprocedimiento, hipertensión, aumento creatinina fosfoquinasa, dolor de cabeza, prurito y parestesia	n=1	n=3

Sistema de clasificación ASA: Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. Va desde la clase I (paciente saludable) a la clase V (paciente moribundo).

- **Reversión de rutina: bloqueo neuromuscular moderado**

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

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***
Resultado principal (mediana) - TOF ratio to 0.9	*2.1*	*18.9*	*16,8*	*<0.0001*

Resultados secundarios de interés				
-TOF ratio to 0.8	*1.9(N=46)*	*10.8(N=42)*	*8.9*	*<0.0001*
- TOF ratio to 0.7	*1.6(N=46)*	*6.4(N=43)*	*4.8*	*<0.0001*
Estado de conciencia*	*60.4%*	*57.8%*	*-2.6% (-25 a 19.80)*	*NS*
*- Nivel 5-s head lift test **	*98%*	*87%*	*-11%(22.74 a 0.74)*	*NS*
**Medidos antes de transferirlos a la sala del despertar. No hubo diferencias antes de darles el alta de la sala del despertar.*	*100%*	*100%*	*0*	*NS*

No se obsevaron AE graves durante el estudio, la mayoría fueron leves o moderados exceptuando 2 que fueron clasificados como severos por el investigador en el grupo de neostigmina: un caso de transtorno del sueño y otro de prolongación del bloqueo neuromuscular.

Table 5. Incidence (Number [%] of Patients) of Drug-Related[a] Adverse Events (All-Subjects-Treated Population)

	Sugammadex (n = 48)	Neostigmine (n = 45)
Chills	2 (4.2)	0 (0)
Nausea	2 (4.2)	2 (4.4)
Procedural hypertension	2 (4.2)	1 (2.2)
Vomiting	2 (4.2)	0 (0)
Vertigo	1 (2.1)	0 (0)
Headache	1 (2.1)	0 (0)
Retching	1 (2.1)	0 (0)
Airway complication of anesthesia	1 (2.1)	0 (0)
Postprocedural nausea	1 (2.1)	0 (0)
Hot flush	1 (2.1)	0 (0)
Body temperature increased	1 (2.1)	0 (0)
Procedural complication (i.e., increased/ decreased heart rate)	0 (0)	4 (8.9)
Dry mouth	0 (0)	4 (8.9)
Neuromuscular blockade prolonged	0 (0)	2 (4.4)
Supraventricular extrasystoles	0 (0)	1 (2.2)
Ventricular extrasystoles	0 (0)	1 (2.2)
Sleep disorder	0 (0)	1 (2.2)
Erythema	0 (0)	1 (2.2)
γ-Glutamyltransferase increased	0 (0)	1 (2.2)
Heart rate increased	0 (0)	1 (2.2)

[a] Considered by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to study drug.

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 May;100(5):622-30. Epub 2008 Apr 25

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 (34)*	*Cisatracurio/ Neostigmina N (39)*	RAR o Diferencia riesgo absoluto (IC95%)	*p*
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*
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*

El 79% de los pacientes del grupo sugammadex y el 72% de los pacientes grupo neostigmina experimentaron al menos un AE. Todos fueron considerados leves-moderados por el investigador

Table 4 Most commonly reported AEs (i.e. ≥10% in either treatment group) and/or considered drug related (AST group)

Adverse event, *n* (%)	Rocuronium/sugammadex (*n*=34)		Cisatracurium/neostigmine (*n*=39)	
	All	Drug-related	All	Drug-related
Procedural pain	16 (47.1)	0	16 (41.0)	0
Nausea	7 (20.6)	1 (2.9)	10 (25.6)	1 (2.6)
β-*N*-acetyl-D-glucosaminidase increased	7 (20.6)	2 (5.9)	1 (2.6)	0
Dizziness	6 (17.6)	0	4 (10.3)	0
Chills	5 (14.7)	1 (2.9)	0	0
Headache	2 (5.9)	0	6 (15.4)	0
Tremor	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.6)	0
Insomnia	1 (2.9)	0	5 (12.8)	0
Altered facial sensation	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Vomiting	0	0	4 (10.3)	0

- **Reversión inmediata en bloqueo profundo**

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 May;110(5):1020-5.

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/m2, 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	***Rocuronio/ Sugammadex N (55)***	***Succinilcolina N (55)***	**RAR o Diferencia riesgo absoluto (IC95%)**	***p***
Resultado principal (mediana) - T1 al 10% (intervalo)	4.4	7.1	-2. 7 min (-3.1- -2.2)	*<0.001*

Resultados secundarios de interés -Ti al 90% -Signos clínicos:	6.2	10.9	-4.7 min (-5.5- -3.8) Sin diferencias	*<0.001*

Ambos tratamientos bien tolerados: 93% pacientes rama rocuronio/sugammadex y 94% pacientes rama succinilcolina presentaron ≥1 AE. (Efecto adverso). Un paciente en el grupo sugammadex experimento un AE grave (hematoma pélvico).

Table 2. Number of Patients with at Least One Adverse Event Regardless of Relationship to Study Drug*

	Rocuronium + Sugammadex, n = 56 (%)	Succinylcholine Only, n = 54 (%)
Procedural pain	32 (57.1)	26 (48.1)
Nausea	16 (28.6)	20 (37.0)
Vomiting	9 (16.1)	8 (14.8)
Procedural hypotension	7 (12.5)	13 (24.1)
Procedural hypertension	7 (12.5)	7 (13.0)
Headache	8 (14.3)	2 (3.7)
Chills	6 (10.7)	7 (13.0)
Pain in extremity	6 (10.7)	7 (13.0)
Incision site complication	5 (8.9)	7 (13.0)
Arthralgia	3 (5.4)	6 (11.1)

* Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred terms, ≥ 10% incidence (treated population).

⇐ AE más frecuentes.

T1: tiempo necesario desde la administración de rocuronio o succinil colina hasta alcanzar una T1 definida.

5.2 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Revisión de la **Cochrane Library** publicada en el mes de Octubre de 2009:

Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade" Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (18 ECAs) en pacientes adultos (1321 pacientes) en los que sugammadex fue comparado con placebo y neostigmina, 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 sugieren que comparado con placebo o neostigmina, sugammadex puede revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio más rápido independientemente de la profundidad del bloqueo. El número de ensayos fue muy limitado para vecuronio y pancuronio. Esta revisión concluye que sugammadex ha mostrado efectividad en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio.
Ocurrieron complicaciones graves en menos del 1% de los pacientes que recibieron sugammadex. Los resultados de este artículo de la revisión (especialmente los resultados de seguridad) necesitan ser confirmados por ensayos futuros en poblaciones más numerosas de pacientes.

Scottish Medicines Consortium:

Sugammadex 100 mg/ml solution for injection (Bridion®). January 2009.

Sugammadex, administrado después de rocuronio o vecuronio, ha demostrado una reversión del bloqueo neuromuscular más rápida comparado con un agente anticolinesterásico como neostigmina, y 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.
Para finalizar, hacen alusión al debate que se establece en torno al impacto que sugammadex puede tener en la práctica clínica. Algunos autores consideran que puede modificar la práctica clínica, con ciertas reservas sobre el, todavía pendiente de establecer plenamente, perfil de seguridad. Otros anticipan un papel más limitado para este fármaco.

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.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Efectos adversos: Ficha técnica de la EMEA.

La EMEA dispone de datos de 1713 pacientes tratados en todos los ensayos en las diversas fases. La reacción adversa notificacada 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 1/10 pacientes.
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 reación alérgica leve confirmada.
La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a sugammadex fue baja (<1%), y se detectó fundamentalmente en los ensayos en fase I (7 pacientes), mientras que en los ensayos en fase III las manifestaciones alérgicas que se presentaron no se correlacionaron con el sugammadex según los investigadores.
Sin embargo, la FDA ha decidido no autorizar el uso de este fármaco mientras no se estudie con más detalle el riesgo real de este tipo de reacciones.

El perfil de reacciones adversas en estos pacientes fue el siguiente:

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

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.

Micromedex®:
Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con sugammadex en los que se utlizaron rocuronio, vecuronio y en ocasiones anestésicos como propofol, oxido nitroso, opioides.

Organo-sistema	Reacción adversa	Incidencia
Cardiovascular	Bradiarritmia	1/9 (11%)
	Taquiarritmia	1/8 (12.5%)
Dermatológico	Eritema	1/4 (25%)
Gastrointestinal	Discomfort abdominal	1/4 (12.5%)
	Diarrea	1/43 (2.7%)
	Náuseas	14/43 (32.6%)
	Vómitos	6/43 (14%)
Hematológico	Hipertensión	5/43 (11.6%)
	Hipotensión	4/43 (9.3%)
Musculoesquelético	Aumento niveles creatinquiinasa	1/4 (25%)
Neurológico	Retraso recuperación tras	12-22%

	anestesia	
	Mareo	1/5 (20%)
	Ligera anestesia	20.4%
Efectos renales	Incremento creatinina sérica	1/6 (16.6%)
Efectos respiratorios	Hipoxia	4/43 (9.3%)
Otros:	Dolor tras procedimiento	18/43 (41.9%)

Fuentes secundarias de seguridad

Revisión Cochrane:

El metanálisis de los resultados mostró que no había diferencias significativas entre sugammadex y placebo (o recuperación espontánea) en cuanto a la tasa de EA relacionados con los fármacos (RR 1,20, IC del 95%: 0,61 a 2,37; p = 0,59;).
Tampoco se hallaron diferencias significativas entre sugammadex y neostigmina en este sentido (RR 0,98, IC del 95%: 0,48 a 1,98; p = 0,95).
Los EA relacionados con los fármacos informados con mayor frecuencia fueron signos de profundidad insuficiente de la anestesia, que se informaron en 2% a 20% de los casos. Estos signos incluyeron succión, gesticulación, movimiento y tos en el tubo durante la anestesia.
Otros EA frecuentes relacionados con los fármacos fueron los cambios leves en los resultados del análisis de orina (mayor nivel urinario de N-acetil glucosaminidasas), náuseas y vómitos. Casi todas las complicaciones fueron de intensidad leve o moderada. No se encontró una relación de dosis entre sugammadex y los EA en ninguno de los ensayos.

La revisión Cochrane concluye con la no evidencia de diferencias en cuanto al perfil de efectos indeseables entre sugammadex, placebo o neostigmina. Estos resultados deben ser confirmados por futuros ensayos sobre una población de mayor tamaño y enfocada en variables relacionadas con el paciente.

Scottish Medicines Consortium

El número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño, con una base de datos de seguridad de 1713 pacientes. Sería necesario realizar estudios en poblaciones mayores, para establecer el riesgo de efectos adversos raros como reacciones de hipersensibilidad. Un total de 7 sujetos experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Se requiere continua farmacovigilancia post autorización para detectar efectos adversos raros como reacciones de hipersensibilidad.

6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

- **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- **Advertencias y precauciones de empleo.**

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.

Reaparición del bloqueo:
Para prevenir la reaparición del bloqueo neuromuscular, deben utilizarse las dosis recomendadas para reversión de rutina o inmediata.

Tiempos de espera recomendados para volver a administrar los bloqueantes neuromusculares tras la reversión con sugammadex:
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**.

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 reaparición del bloqueo.
En caso de reaparición del bloqueo, el paciente puede requerir ventilación mecánica y repetición de la dosis de sugammadex

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 (anticonceptivos hormonales).

• Interacciones por desplazamiento:

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con sugammadex, podria 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 y ácido fusídico).

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).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular mientras se mantenga la anestesia, deben administrarse dosis adicionales de anestésico y/o opioide en la forma que esté indicada clínicamente.

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 succunilcolina 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. Se dispone de datos limitados acerca de la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero no se recomienda utilizar sugammadex en esta situación.

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. En el programa clínico, se notificaron unos pocos casos de prolongación del intervalo QTc (QTc> 500 ms o aumento del QTc> 60 ms) en ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron sugammadex junto con sevoflurano o propofol. Durante la anestesia, se administran varios medicamentos con el potencial de prolongar el intervalo QTc (por ej. sevoflurano). Deben tomarse en consideración las precauciones de rutina para el tratamiento de la arritmia.

6.3 Interacciones

No se han realizado estudios de interacción con sugammadex y otros medicamentos en adultos. La información de esta sección se basa en la afinidad de la unión entre el sugammadex y otros medicamentos, en los experimentos no-clínicos y en simulaciones con un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los bloqueantes neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los bloqueantes neuromusculares y sugammadex.

En base a los datos in-vitro y tomando en consideración la farmacocinética y otra información relevante, no se espera que se produzcan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, exceptuando los siguientes:

- Toremifeno, flucloxacilina y ácido fusídico: no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de la captura de relevancia clínica).
- Anticonceptivos hormonales: No se puede excluir la posibilidad de que se produzca una interacción de la captura de relevancia clínica (no se esperan interacciones por desplazamiento).

Interacciones que afectan potencialmente la eficacia de sugammadex

- Toremifeno:

En el caso de la administración conjunta con toremifeno, que posee una afinidad constante relativamente alta y concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, puede producirse cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo con sugammadex. La recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 puede por tanto retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno en el mismo día de la intervención quirúrgica.

- En el caso de la administración intravenosa conjunta con flucloxacilina y ácido fusídico:

La administración intravenosa de ácido fusídico y dosis altas de flucloxacilina (perfusión de más de 500 mg) puede causar cierto desplazamiento del rocuronio o el vecuronio del sugammadex. El uso de estos medicamentos en la fase preoperatoria puede producir cierto retraso en la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9. Debe evitarse el uso de estos medicamentos en la fase post-operatoria tras la reversión de rutina durante el tiempo de vigilancia de 6 horas. Si la administración de flucloxacilina o ácido fusídico en este tiempo no se puede evitar, se debe vigilar estrechamente la ventilación, en particular durante los primeros 15 minutos tras la administración.

Interacciones que afectan potencialmente la eficacia de otros medicamentos

- Anticonceptivos hormonales:

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34 % de la AUC), similar a la disminución que se observa si se olvida una dosis diaria de un anticonceptivo oral y se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto la administración de una dosis en bolus de sugammadex se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo **oral** (ya sea combinado o con sólo progestágeno). Si el sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral debe referirse a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. En caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe utilizar un anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

Interferencia con pruebas de laboratorio:
En general sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción de la determinación de la progesterona en suero y algunos parámetros de la coagulación (tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de protrombina, tiempo de protrombina (INR-cociente internacional normalizado)). Esta interferencia fue observada en muestras de plasma enriquecidas con una concentración de sugammadex en el mismo intervalo que el obtenido para la Cmax tras una dosis de 16 mg/kg. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados ya que no se ha estudiado en pacientes.

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

6.4 Sobredosificación

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.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Comparación de costes de tratamiento evaluado frente a otras alternativas			
	Sugammadex Viales 200 mg y 500 mg	Neostigmina + atropina Viales 2.5 mg/5 ml + viales 1 mg	Succinilcolina viales 100 mg/2 ml
PVL unitario + IVA (4%)	Vial 200 mg= 76.96 € Vial 500 mg= 192,4 € Coste medio=0.38 €/mg	Neostigmina= 0.44 € Coste medio= 0.18 €/mg Atropina= 0.2 €	Amp 100 mg= 0.6 €

Posología	**Reversión de rutina:** Bloq moder.: 2 mg/kg Bloq prof. 4 mg/kg **Reversión inmediata**: 16 mg/kg	**Reversión de rutina**: Neostigmina 50-70 mcg/kg + atropina 15-20 mcg/kg	**Reversión inmediata** 1 mg/kg
Coste total tratamiento (paciente 70 kg)	**Bloq moder** 140 mg= 53.2 €. **Bloq prof** 280 mg= 106.4 €. **Reversión inmediata** 1120mg=425.6 €	**Reversión de rutina**: 0.82 -1.082 € Valor medio 0.951 €	**Reversión inmediata:** 0.6 €
Coste diferencial respecto a la terapia de referencia	Bloq moder=52.249 € Bloq prof= 105.449 € Reversión inmediata= 425 €		

Otros costes asociados, aumento del uso de rocuronio y vecuronio vs otros relajantes musculares:

La inclusión de sugammadex en guía, podría desplazar el consumo de los relajantes musculares actualmente en guía, hacia un mayor uso de rocuronio (actualmente no incluido en guía y se valora en la misma Comisión de Farmacia que sugammadex) y vecuronio.

Comparación costes entre los diferentes relajantes musculares en guia				
	Rocuronio (Esmeron®)	Vecuronio (Norcuron ®)	Cisatracurio (Nimbex®)	Succinilcolina (Anectine®)
Presentacion	Viales 10 mg/ml 50 mg Viales 10 mg/ml 100mg	Vial 10 mg	Amp 5 mg/2.5 ml	Amp 100 mg/2 ml
Tipo	No despolarizante	No despolarizante	No despolarizante	Despolarizante
Inicio de acción	Rápido	Intermedio	Lento	Muy rápido
Duración acción	Intermedia	Intermedia	Intermedia-Larga	Ultracorta
Precio unitario	4.1 € - 8.216 €	3.81 €	2.02€	0.59 €
DE95* (mg/kg)	0.3	0.05	0.05	0.3
Coste para 1 dosis paciente 70 kg (2XDE)	42 mg=3.44 €	7 mg= 2.667 €	7 mg= 2.8 €	0.24 €
Coste incremental	0.773€/dosis vs vecuronio 0.64€/dosis vs cisatracurio. 3.2 €/dosis vs succinilcolina.			

*La dosis efectiva 95 (DE95) es la dosis media para producir una depresión de la respuesta muscular del 95% (bloqueo neuromuscular) en el músculo aductor del pulgar. La dosis estándar de intubación se toma como 2 veces la DE95 para paralizar el diafragma y la musculatura de la vía aérea.

Impacto económico en CSMS

Según el Servicio solicitante, la incorporación de rocuronio desplazaría aproximadamente un 25% la utilización de succinilcolina, debido al perfil de efectos secundarios de succinilcolina. También desplazaría parcialmente el consumo de rocuronio (25%) aproximadamente, sin afectar al consumo de cisatracurio.

Escenario 2009:

	CONSUM TOTAL CSMS 2009 (UNITATS)	IMPORT UNIT (€)	IMPORT TOTAL 2009	% sobre total consum
SUXAMETONIO	1298	0,59	2573,68 €	27,53%
VECURONIO	939	3,81	1861,85 €	19,91%
CISATRACURIO	2477	2,02	5003,54 €	52,54%
TOTAL	4714		9439,07	100%

Escenario 2010 tras inclusión de rocuronio:

- Desplazamiento mín 25 % del uso de vecuronio a favor rocuronio (75% vecuronio, 25% rocuronio)

- Desplazamiento min 25% uso de suxametono a favor de rocuronio (75% suxametonio, 25% rocuronio)

	CONSUM TOTAL CSMS 2009 (UNITATS)	IMPORT UNIT (€)	IMPORT TOTAL 2009	% sobre total consum
SUXAMETONIO	974	0,59	574,66 €	20,66%
ROCURONIO 25% DESPLAZAMIENTO SUCCINILCOLINA	324	4,1	1328,4 €	**6,87%**
VECURONIO (75%)	705	3,81	2686,05 €	14,95%
ROCURONIO (25% DESPL VECURONIO)	235	4,1	963,5 €	**4,95%**
CISATRACURIO	2477	2,02	5003,54 €	52,54%
TOTAL	4714		10464,02 €	100%

11,82% rocuronio respecto al total consumo bloqueantes

El coste incremental derivado de la inclusión de rocuronio en la GFT según consumo año 2009 y con las estimaciones de consumo aportadas por el Servicio solicitante sería de 1024,95 €

Este importe anual de 1024,95 € debería añadirse al coste incremental derivado del uso de sugammadex, que en función de la situación clínica (reversión del bloqueo moderado, reversión del bloqueo profundo, o reversión inmediata) sería **para cada caso** una de las siguientes opciones:

Bloq moder=52.249 €

Bloq prof= 105.449 €

Reversión inmediata= 425 €

El coste incremental total anual, sería la suma del coste derivado del desplazamiento bloqueantes musculares a favor de rocuronio (1024,95 €) + el importe de sugammadex para las distintas situaciones clínicas y multiplicando por el número de veces que se de cada una de las situaciones en un año.

<u>Scottish medicine consortium</u>

Se basa en el análisis coste-efectividad de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular en cirugía electiva e inducción de secuencia rápida, presentado por el fabricante.

- En cirugía electiva, los datos se extraen de una revisión sistemática de ensayos controlados y randomizados, entre los cuales se incluyen los ensayos pivotales. En este análisis se estima que en el bloqueo moderado sugammadex previno 0,52 casos de parálisis prolongada con un coste entre 87,64 y 117,17 £ según el agente de inducción utilizado, y en bloqueo profundo, previno 0,52 casos de parálisis prolongada con un coste entre 153,87 y 217,30 £. Comparado con rocuronio más neostigmina, rocuronio con sugammadex previno 0,3 casos más de parálisis prolongada con un ahorro estimado de 186,82 £ en bloqueo moderado y de 239,79£ en bloqueo profundo.

Señalan una serie de debilidades en este análisis:

- La clave del informe es la inclusión dentro del ahorro con sugammadex de la disminución del tiempo de permanencia en quirófano o sala de reanimación, pero según los expertos consultados la reducción del tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular no tiene porque reducir necesariamente el tiempo de permanencia en estas unidades, ya que existen otros factores que pueden influir el tiempo de permanencia. Cuando ese ahorro era eliminado del análisis, sugammadex resultaba más caro que otros comparadores.
- Los expertos indican que la monitorización del bloqueo neuromuscular no siempre se realiza en la práctica clínica. Por tanto, si el tiempo gastado en dichas unidades en parte fue influido por el tiempo en la recuperación del bloqueo de neuromuscular, no está claro que la monitorización del bloqueo (que contribuiría a estos ahorros) se llevara siempre a cabo en la práctica clínica.
- La incidencia de parálisis prolongada utilizada en el modelo para los tratamientos comparadores parece estar sobreestimada, así como la reducción asociada a los tratamientos con sugammadex. Los expertos clínicos del SMC confirman que los valores utilizados para los comparadores eran mucho más elevados que los observados en la práctica clínica.

- En la inducción de secuencia rápida, se estudió la incidencia de efectos adversos, suponiendo que suxametonio y sugammadex eran igualmente eficaces, apoyado por los datos de los ensayos

clínicos. La incidencia de efectos adversos usada en el modelo estuvo basada en la revisión de estudios observacionales. La reversión inmediata se estimó necesaria en el 0,025% de los pacientes que requerían una inducción de secuencia rápida y por tanto, el porcentaje de pacientes que recibió sugammadex fue pequeño. El fabricante estimó un costo por año de vida de 14,662 £ para rocuronio+sugammadex frente a suxametonio. Esto estaba basado en un coste adicional de 1,08 £ y en 0,000075 años de vida ganados y asume que ambos brazos recibieron el mismo bloqueante estándar de mantenimiento y el mismo agente de reversión si la reversión rápida no era requerida.

Señalan una serie de debilidades de este análisis:

- El análisis de sensibilidad mostró que los resultados eran más sensibles para cambios en la incidencia de reacciones de anafilaxia asociadas a suxametonio, y que cuando se utilizaban los valores de estudios observacionales, el coste por año de vida ascendía a £45k.
- El fabricante estableció que la principal ventaja del uso de sugammadex en este caso era evitar efectos adversos asociados con suxametonio. Como los años de vida ajustados por calidad (QALY) no fueron calculados es difícil saber el efecto de evitar esos efectos adversos en los pacientes.

Por estos motivos el SMC consideró que los informes presentados no justificaban suficientemente el uso de sugammadex desde el punto de vista económico.

8. CONCLUSIONES

1) Eficacia

Sugammadex ha demostrado:

- Mayor rapidez en la reducción del tiempo de reversión de rutina de rocuronio y vecuronio frente a neostigmina, tanto en bloqueo moderado como profundo.
- Mayor rapidez en la reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio respecto a la recuperación espontánea tras la administración de succinilcolina.

2) Seguridad

En los ensayos clínicos no se observaron reacciones adversas importantes, aunque hay que tener en cuenta que la población de estudio es pequeña, sobre todo para observar reacciones poco frecuentes como las reacciones de hipersensibilidad. La FDA rechazó la autorización del medicamento a la espera de nuevos datos más concluyentes sobre posibles reacciones de hipersensibilidad.
Por otra parte, la reversión con anticolinesterásicos combinados con antagonistas muscarínicos como atropina, no está exenta de efectos adversos y sugammadex seria una alternativa en aquellos pacientes en los que los efectos muscarínicos puedan suponer un riesgo, especialmente en aquellos con patologías cardiovasculares o respiratorias.

3) Coste

En caso de utilizarse de forma sistemática, el impacto económico derivado del uso de sugamadex sería considerable.
Además es previsible un aumento de la utilización de rocuronio/vecuronio en perjuicio de los otros bloqueantes disponibles al estar disponible sugammadex. Rocuronio no está incluido en guía actualmente. Se ha solicitado su inclusión simultáneamente a la solicitud de inclusión de sugammadex. La inclusión de rocuronio y el consecuente desplazamiento de otros relajantes musculares también supondría un ligero incremento de coste.

Si se decide la inclusión en guía de sugammadex, se propone solicitar al Servicio de Anestesia la elaboración de un protocolo para posicionar la utilización del fármaco en la CSMS, así como de los diferentes relajantes musculares, en caso de incluir también rocuronio.

Debido a su elevado coste, debería evitarse su utilización para aquellas situaciones de uso rutinario, en las que no tenga trascendencia clínica acortar los tiempos de recuperación del bloqueo y posiblemente reservarse para intervenciones en las que el uso de succinilcolina o neostigmina esté contraindicado o en las que la reducción del tiempo de recuperación del bloqueo sea estrictamente necesario. (Uso restringido según protocolo servicio Anestesia +/_ URG/SEM).

Dictamen CFiT 22-4-2010:

Codigo B: Se incluye en GFT con recomendaciones específicas. El Servicio de Anestesia elaborara un protocolo de uso que consensuara con el Servicio de URGENCIAS/SEM para indicaciones comunes. Una vez elaborado el protocolo, se seguirá un circuito de dispensación específico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organon®. Informe EPAR. Julio de 2008.
Disponible en: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/.../H-885-PI-es.pdf
2 .Muñoz R, Santos B y Bautista J. Sugammadex. Octubre 2009. Evaluación del HU Virgen del Rocío.
3. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology. Noviembre 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. 2009.
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 May;100(5):622-30. Epub 2008 Apr 2
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 May;110(5):1020-5.
7. EMEA. Public assessment report. 2008.
Disponible: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/bridion/bridion.htm
8.Ficha Técnica de Bridion®. Agencia Española del Medicamento 2009. Consultado marzo 2010
11.Sugammadex 100mg/ml solution for injection (Bridion®) No.(527/09). Schering-Plough (January 2009). Disponible en URL:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sugammadex%20Bridion%20FINAL%20for%20Website.
Consultado abril 2010.
9.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. DOI: 10.1002/14651858.CD007362.pub2.
10. Micromedex®. Sugammadex. Disponible en URL:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/B02256/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2343DF/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2739/ContentSetId/31/SearchTerm/sugammadex%20/SearchOption/BeginWith
11. Sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio, Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Hospitales de Andalucía, Noviembre 2009. Disponible en URL: http://genesis.sefh.es/Documents/Sugammadex_GFTHA_1109.pdf
12. Sugammadex: Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario. Osakidetza. Disponible en URL: http://www.osanet.euskadi.net/r85-publ01/es/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/adjuntos/sugammadex_informe.pdf