

SUGAMMADEX

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHUVI

Fecha: 1 de julio de 2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: sugammadex

Indicación clínica solicitada: reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Autores / Revisores: Noemí Martínez

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra. MC Casas García

Servicio: Anestesiología, Reanimación, Terapéutica del Dolor del CHUVI (H. Xeral)

Justificación de la solicitud: el sugammadex es un reversor de los bloqueantes neuromusculares (BNMs) con un mecanismo de acción novedoso con respecto a los tradicionalmente empleados, el grupo de los inhibidores de la acetil colinesterasa.

Las ventajas atribuibles al fármaco están descritas en el informe de petición elaborado por la Dra. MC Casas García.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: sugammadex

Nombre comercial: Bridion® 100 mg/ml viales de 5 ml y de 2 ml.

Laboratorio: ORION CORPORATION

Grupo terapéutico: V03AB ANTÍDOTOS

Vía de administración: intravenosa

Tipo de dispensación: hospitalaria

Vía de registro: centralizado

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

En una ciclodextrina modificada que presenta una alta capacidad para unirse selectivamente con bloqueantes musculares como rocuronio o vecuronio presentes en el plasma. Forma complejos que disminuyen los niveles plasmáticos libres de estos curares, favoreciendo su eliminación renal, y por tanto, disminuye el tiempo de bloqueo de los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: Julio de 2008

BLOQUEO NEUROMUSCULAR:.

* Reversión en adultos del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (reversión de rutina o inmediata) o vecuronio (reversión de rutina).

* Reversión de rutina en niños y adolescentes del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio.

FDA: no está aprobado. Fue rechazada la aprobación debido a problemas relacionados con la seguridad.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis de sugammadex se individualizará en función del grado de bloqueo neuromuscular.

- Adultos, intravenosa:

*** Reversión de rutina:**

a) Recuperación de al menos 1-2 respuestas de contaje post-tetánico tras el bloqueo neuromuscular: 4 mg/kg. El tiempo de recuperación medio del ratio T4/T1 a cifras de 0,9 es de unos 3 minutos.

b) Recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo neuromuscular: 2 mg/kg. El tiempo de recuperación medio del ratio T4/T1 a cifras de 0,9 es de unos 2 minutos.

Si se produjese una recuperación del bloqueo neuromuscular tras la administración de una dosis de 2-4 mg/kg, se recomienda administrar una nueva dosis de 4 mg/kg.

*** Reversión inmediata:** 16 mg/kg. Tras la administración de esta dosis de sugammadex 3 minutos después de una dosis de 1,2 mg/kg de rocuronio, se espera que se recupere el ratio T4/T1 de 0,9 en 1,5 minutos.

Tras la administración de sugammadex se recomienda esperar al menos 24 h para volver a administrar rocuronio o vecuronio. Si se necesitase administrar un bloqueante muscular antes, se administrará uno no esteroideo.

- Niños y adolescentes menores de 18 años, intravenosa:

* Niños mayores de 2 años: 2 mg/kg para la reversión de rutina del bloqueo por rocuronio cuando reaparece el T2.

* Niños de hasta 2 años: No se ha evaluado la seguridad y eficacia.

- Ancianos, intravenosa: Se recomiendan las mismas dosis que en adultos jóvenes, si bien los tiempos de recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 pueden verse aumentados (2,6 min en pacientes de 65-74 años y 3,6 min a partir de 75 años).

- Insuficiencia renal: Se recomiendan las mismas dosis que en caso de funcionalidad renal. No se aconseja la utilización en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min)

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

El sugammadex se administrará en bolus i.v. rápido, en un tiempo de unos 10 segundos, directamente en una vena o a través de una vía intravenosa.

4.4 Farmacocinética.

Vía intravenosa:

- Distribución: no se une a proteínas plasmáticas. Vd de 11-14 l.

- Metabolismo: No se metaboliza en el organismo.

- Eliminación: Se elimina por excreción urinaria (96%), recuperándose más del 90% de la dosis al cabo de 24 h, con más del 95% inalterado. Su t1/2 es de 1,8 h y el CL es de 88 ml/min.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares	
Nombre	Neostigmina
Presentación	25 mg/ 2 ml
Posología	Adultos: 1-3 mg (hasta 5 mg). Niños: 40 mcg/kg.
Características diferenciales	Se debe prevenir una posible respuesta vagomimética excesiva con la administración de 0,5-1 mg (adultos) ó 20 mcg/kg (niños) de sulfato de atropina por vía iv unos 5 minutos antes.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de los diferentes ensayos clínicos publicados comparando el uso de sugammadex en bloqueo neuromuscular con rocuronio o vecuronio, frente a neostigmina + glicopirrolato.

a) Administración de sugammadex en la recuperación del ratio T4/T1:

Ensayo 19.4.301 de la EMEA: estudio AURORA (Blobner M et al. Sugammadex (2.0mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50mg/kg) [abstract no. 9AP7-10]. Eur J Anaesthesiol 2007 Jun; 24: 125. Plus poster presented at the 2007 Congress of the European Society of Anaesthesiology; 2007 Jun 9-12; Munich y Alvarez-Gómez JA et al. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine [abstract no. 9AP7-8]. Eur J Anaesthesiol 2007 Jun; 24 Suppl. N 39: 124-5. Plus poster presented at the 2007 Congress of the European Society of Anaesthesiology; 2007 Jun 9-12; Munich)

Es un estudio multicéntrico, grupos paralelos, comparativo, con grupo control controlado con evaluador ciego.

Objetivo 1^{ario}: tiempo (en minutos) desde la administración de la administración del fármaco para reversión del bloqueo para conseguir un cociente T4/T1 de 0,9.

Objetivo 2^{ario}: comparar la seguridad de la administración de sugammadex frente a neostigmina en pacientes con ASA entre I y III. (no se muestran los resultados en la tabla)

Ensayo 19.3.310 de la EMEA: estudio CRYSTAL (Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. 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)

Ensayo multicéntrico randomizado, grupos paralelos, comparativo, grupo control activo, evaluador ciego.

Objetivo 1^{ario}: tiempo (en minutos) desde la administración de la administración del fármaco para reversión del bloqueo para conseguir un cociente T4/T1 de 0,9.

Objetivo 2^{ario}: evaluar la seguridad de una dosis única de 2.0 mg.kg-1 sugammadex y 50 µg.kg-1 neostigmine administrados en adultos y mostrar la reversión del bloqueo neuromuscular después de 0.6 mg.kg-1 rocuronium frente a 0.15 mg.kg-1 cisatracurium (resultados no mostrados en la tabla).

b) Administración de sugammadex en el tiempo post- tetania 1-2 (bloqueo profundo)

Ensayo 19.4.302 de la EMEA: estudio SIGNAL (Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology 2008 Nov; 109 (5): 816-2)

Ensayo multicéntrico, grupo activo control, randomizado, grupos paralelos, evaluador de seguridad ciego.

Objetivo 1^{ario}: demostrar una recuperación más rápida del bloqueo inducido por rocuronio en un nivel 1-2 PTC con 4.0 mg.kg-1 sugammadex frente a 70 mcg.kg-1 neostigmine y así mismo con el bloque inducido con vecuronio.

Objetivo 2^{ario}: evaluar la seguridad de una dosis única de 4.0 mg.kg-1 sugammadex y 70 mcg.kg-1 neostigmine.

c) Administración de sugammadex 3 minutos después del comienzo del bloqueo con rocuronio:

Ensayo 19.4.303 de la EMEA: estudio SPECTRUM (LeeC, Jahr JS, CandiottiKA, et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered 3 minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. Anesthesiology 2009 May; 110 (5): 1020-5).

Ensayo multicéntrico, grupo activo control, randomizado, grupos paralelos, evaluador de seguridad ciego.

Objetivo 1^{ario}: demostrar una recuperación más rápida a T1 10% después del bloqueo inducido por rocuronio revertido a los 3 minutos con sugammadex 16.0 mg.kg-1 sugammadex frente a 1.0 mg.kg-1 succinilcolina.

Objetivo 2^{ario}: demostrar una recuperación más rápida a T1 90% después del bloqueo inducido por rocuronio revertido a los 3 minutos con sugammadex 16.0 mg.kg-1 frente a 1.0 mg.kg-1 succinilcolina en adultos.

En la **tabla siguiente** se presentan los resultados de los ensayos clínico citados anteriormente:

intravenous bolus dose; maintenance dosages of ROC 0.1–0.2 mg/kg^[50–52] VEC 0.02–0.03 mg/kg^[54–55] or cisatracurium (CIS) 0.03 mg/kg^[51] were permitted as required. In all trials, anaesthesia was induced with propofol (and maintained with propofol or sevoflurane) and an analgesic agent (including fentanyl, remifentanyl, sufentanil or unspecified opioid) according to each pt's individual needs; neuromuscular function was monitored by acceleromyography (TOF-Watch® SX)

Study (name)	NMB protocol (mg/kg)		No. of pts ^a	Time to reach NMB reversal (geometric mean; min) [range]				
	NMBA	reversal agent		as assessed by TOF ratio ^b			as assessed by T ₁ ^c	
				to 0.9	to 0.8	to 0.7	to 10%	to 90%
Reversal of ROC								
<i>SUG or NEO+ GLY administered at the reappearance of T₂</i>								
Blobner et al. ^[50]	ROC 0.6	SUG 2.0	48	1.5 ^d [0.9–5.4]	1.3* [0.9–3.4]	1.1* [0.7–2.7]		
(AURORA)	ROC 0.6	NEO 0.05 + GLY 0.01	48	18.5 ^d [3.7–106.9]	10.8 [2.7–67.9]	7.2 [2.4–41.1]		
Flockton et al. ^[51]	ROC 0.6	SUG 2.0	32	1.9 ^d [0.7–6.4]	1.6* [0.7–3.4]	1.4* [0.7–2.9]		
(CRYSTAL)	CIS 0.15	NEO 0.05 + GLY 0.01	34	9.0 ^d [4.2–28.2]	6.5 [3.2–15.6]	5.1 [2.4–10.9]		
<i>SUG or NEO+ GLY administered at a post-tetanic count of 1–2</i>								
Jones et al. ^[52]	ROC 0.6	SUG 4.0	37	2.9 ^d [1.2–16.1]	2.4* [1.1–10.1]	2.0* [1.0–7.8]		
(SIGNAL)	ROC 0.6	NEO 0.07 + GLY 0.014	37	50.4 ^d [13.3–145.7]	40.6 [11.3–143.7]	32.6 [9.3–123.2]		
<i>SUG administered 3min after the start of ROC administration</i>								
Lee et al. ^[53]	ROC 1.2	SUG 16.0	55	2.2	1.5	1.3	4.4 ^d [3.5–7.7]	6.2* [4.2–13.6]
(SPECTRUM)	SUX 1.0	None ^e	55				7.1 ^d [3.8–10.5]	10.9 [5.0–16.2]
Reversal of VEC								
<i>SUG or NEO+ GLY administered at the reappearance of T₂</i>								
Alvarez-Gómez et al. ^[54]	VEC 0.1	SUG 2.0	48	2.8 ^d [1.2–64.2]	2.0* [1.0–4.3]	1.6* [0.7–3.4]		
(AURORA)	VEC 0.1	NEO 0.05 + GLY 0.01	45	16.8 ^d [2.9–76.2]	10.2 [2.2–59.1]	6.1 [1.9–54.3]		
<i>SUG or NEO+ GLY administered at a post-tetanic count of 1–2</i>								
Lemmens et al. ^[55]	VEC 0.1	SUC 4.0	47	4.5 ^d [1.4–68.4]				
(SIGNAL)	VEC 0.1	NEO 0.07 + GLY 0.014	36	66.2 ^d [46.0–312.7]				

a Reported values refer to the primary efficacy, intent-to-treat population.

b Measured from administration of the reversal agent to neuromuscular blockade reversal. TOF ratio of 0.9 represents the time when the amplitude of the fourth twitch divided by that of the first twitch of the TOF stimulation is 0.9.

c Measured from administration of the NMBA until reversal of the blockade. T₁ to 10% represents the time when the amplitude of T₁ is 10% of that at baseline.

d Primary efficacy endpoint.

e Neuromuscular activity was allowed to recover spontaneously.

GLY = glycopyrrolate; NEO = neostigmine; SUX = suxamethonium chloride (succinylcholine); T₁ = the first twitch in the TOF stimulation; T₂ = the second twitch in the TOF stimulation; TOF = train-of-four; * p < 0.0001 SUG vs comparator.

d) Sugammadex en situaciones especiales:

d.1 Insuficiencia renal: estudio 19.4.304 de la EMEA (Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, et al. Multicentre, parallel- group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. Br J Anaesth 2008 Oct; 101 (4): 492-7.)

Comparan el uso de sugammadex en sujetos con función renal normal frente a pacientes con aclaramiento renal ≤ 30 ml/min y no encuentran diferencias.

d.2 Ancianos: estudio 19.4.305 de la EMEA (McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients [abstract no. A1583 plus poster]. 2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007 Oct 13-17; San Francisco (CA)

El tiempo hasta recuperación T4/T1 a 0,9 fue 20 segundos más lento en el grupo de 65- 74 años frente a 18- 65, y el grupo +75 más de 1 minuto más lento que el de 18- 64.

d.3. Población pediátrica: estudio 19.4.306 de la EMEA (Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium- induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. Anesthesiology 2009 Feb; 110 (2): 284-94)

Se encontró una clara relación dosis- respuesta en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de niños de 28 días- 23 meses en el que a más dosis disminuía la respuesta, aunque hay que tener en cuenta que sólo eran 4 niños.

d.4. Pacientes con alteraciones cardiacas, pulmonares, obesidad: sin cambios respecto a sujetos normales.

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

1-. La utilización de sugammadex se restringe a aquellos pacientes tratados con bloqueantes neuromusculares tipo aminoesteroides (vecuronio y rocuronio), en el caso de utilizar en el mismo paciente conjuntamente estos con bloqueantes del grupo benzilisoquinolinas (cisatracurio) no se podría utilizar el sugammadex.

2-. Se deberá tener en cuenta que todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos tenían un estatus según clasificación ASA de I a III (la peor situación es ASA- VI, paciente clínicamente muerto en el que se mantienen los órganos).

3-. Tras la administración de sugammadex habrá que tener en cuenta que no se puede readministrar el rocuronio o vecuronio hasta pasadas 24 horas.

4-. Las diferencias de tiempo en la reversión del bloqueo neuromuscular con rocuronio utilizando sugammadex son de unos 17 minutos en el caso de la administración tras la reaparición de T2, de unos 47 minutos si se administra en el bloqueo profundo en comparación con neostigmina y de 3 minutos aproximadamente si comparamos rocuronio- sugammadex frente a suxametonio en la reversión urgente del bloqueo neuromuscular.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

- La seguridad del sugammadex está evaluada en unos 1900 pacientes pertenecientes a los diferentes ensayos clínicos desde fase I a fase III.
- No existen datos sobre la seguridad en pacientes con ASA \geq IV.
- Los efectos adversos más frecuentes (\geq 5% incidencia) incluyeron casos de vómitos, pyrexia, dolor de cabeza, dolor faringo laríngeo, constipación, mareo y dolor.
- Se han detectado casos de alargamiento del intervalo QT en pacientes tratados conjuntamente con sugammadex y sevoflurano, aunque no se han producido torsade de pointes. Se ha obligado al laboratorio a realizar un seguimiento de estos casos postautorización.

Se adjunta gráfica comparativa entre sugammadex y neostigmina con respecto a los efectos adversos:

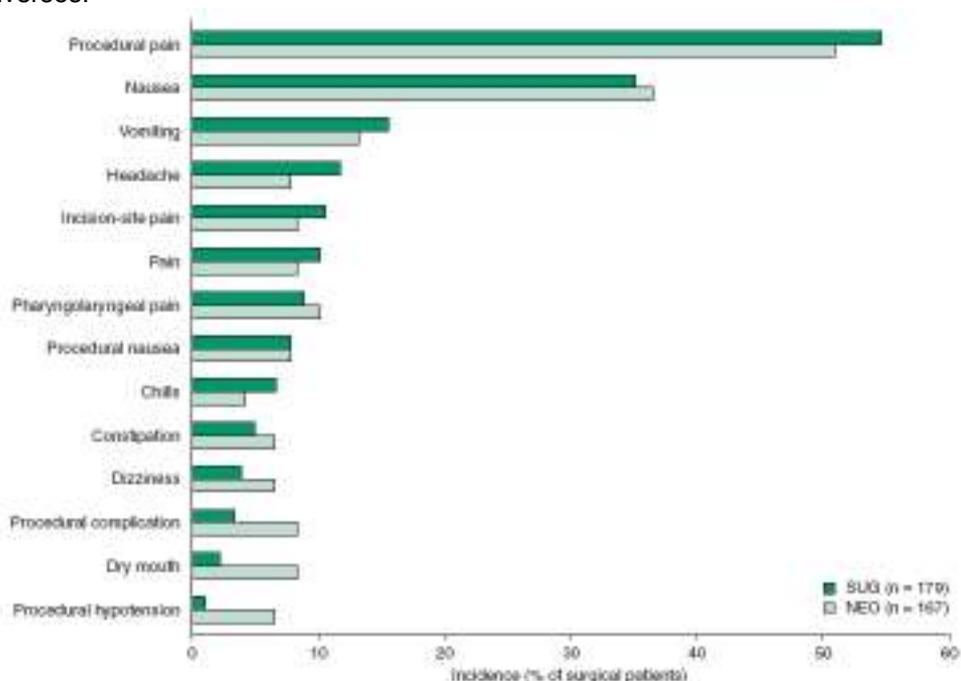


Fig. 5. Tolerability of sugammadex (SUG) compared with neostigmine plus glycopyrrolate (NEO). Incidence of adverse events occurring in $>$ 5% of SUG or NEO recipients. Data were pooled^[26] from two phase III trials^[20,22,24,28] in surgical patients administered SUG 2 or 4 mg/kg, or neostigmine 50 or 70 μ g/kg plus glycopyrrolate 1.0 or 14 μ g/kg at the reappearance of the second twitch in the train-of-four stimulation or a post-tetanic count of 1–2 following administration of rocuronium or vecuronium. All neuromuscular drugs were given intravenously.^[26]

- El bloqueo neuromuscular recurrente o residual, es poco frecuente: 1,7% frente a 0% con placebo y 5% con neostigmina.
- Las complicaciones anestésicas se produjeron con más frecuencia en el grupo de sugammadex frente a placebo (8% vs 1%), aunque tras una revisión del Laboratorio todos los casos se atribuyeron a una anestesia inadecuada.

- La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad fue <1% en 1926 pacientes estudiados. (Estos datos fueron la causa que provocó la carta de no aprobación de este medicamento por parte de la FDA)
- Con respecto a los efectos adversos graves, se produjeron 135, de ellos 122 fueron tras la administración del fármaco. No hubo ninguna muerte.

Precauciones de empleo en casos especiales

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a sugammadex o a cualquier otro componente del medicamento.
- Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min).

PRECAUCIONES

- INSUFICIENCIA RENAL: vigilar a estos pacientes estrechamente, especialmente si se administrasen fármacos que pudieran desplazar al curare del sugammadex.
- INSUFICIENCIA HEPATICA grave (clase C de Child-Pugh). No se ha evaluado la seguridad y eficacia.
- Monitorización de la funcionalidad muscular. Tras la administración de sugammadex se recomienda monitorizar la recuperación de la funcionalidad neuromuscular. De igual manera, es aconsejable tras la administración de sugammadex vigilar al paciente por el tiempo que sea necesario, por si apareciesen efectos inesperados, especialmente la recuperación del bloqueo neuromuscular. Esta vigilancia debe prolongarse aún más si el paciente recibiese en el plazo de 6 horas de la administración de sugammadex un fármaco que pudiera desplazar al rocuronio o vecuronio de su unión al sugammadex. En el caso de que se produjese una recuperación del bloqueo neuromuscular, se puede volver a administrar sugammadex (Véase Posología), y se aconseja vigilar al paciente estrechamente para confirmar la recuperación de la funcionalidad muscular.
- Monitorización de la función respiratoria. Los pacientes deberán recibir respiración asistida hasta que se recupere la funcionalidad neuromuscular y puedan respirar por sí mismos. En caso de que se reprodujese el bloqueo, se volverá a aplicar respiración artificial.

INTERACCIONES

- Anticonceptivos orales. El sugammadex podría retener en su estructura a los progestágenos, reduciendo los niveles plasmáticos de los mismos en niveles similares a los que se alcanzan tras el olvido de una dosis y la toma de la misma 12 h después. En el caso de anticonceptivos no orales, se aconseja usar métodos anticonceptivos adicionales durante los siguientes 7 días a la administración del sugammadex.
- Fármacos que pudieran desplazar al curare de su unión con sugammadex, tales como toremifeno, flucloxacilina o ácido fusídico. Estos fármacos tienen una elevada afinidad por el sugammadex, por lo que podrían desplazar a los curares de su unión al fármaco, incrementando el tiempo de recuperación, y pudiendo inducir un nuevo bloqueo neuromuscular. Se aconseja evitar la administración al menos hasta pasadas 6 horas de la administración de sugammadex, y si esto no fuera posible, se recomienda vigilar estrechamente la funcionalidad neuromuscular y respiratoria, especialmente en los primeros 15 minutos tras la administración.

7. AREA ECONÓMICA

	SUGAMMADEX	NEOSTIGMINA
Precio unitario (PVL+IVA) *	100 mg/ ml vial 2 ml: 74 € 100 mg/ ml vial 5 ml: 185 €	0,5 mg/ 5 ml Ampolla: 0,2 €
Posología	2- 4 mg/ kg	1mg- 3 mg
Coste tratamiento completo (80 kg)	160- 320 mg: 74- 148 €	0,2- 0,4 €
Costes asociados a	-	Tratamiento efectos adversos: atropina (0,13 €)
Coste global	74- 148 €	0,3 € aprox.*
Coste incremental (diferencial) **** respecto a	+ 74- 148 €/ paciente	

la terapia de referencia		
---------------------------------	--	--

* No se ha valorado el posible ahorro de estancia en la Unidad de recuperación post-anestésica.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se ha encontrado ningún estudio farmacoeconómico publicado hasta el momento.

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

No hay información exacta sobre el número de pacientes candidatos a tratamiento con sugammadex.

El consumo de viales de Rocuronio es aproximadamente de unos 500 mensuales y de suxametonio de unos 500 al mes. Suponiendo que se utilizase para unos 250 pacientes supondría un incremento mensual aproximado de 18.500 €- 37.000 €.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia:

- El uso de sugammadex ha demostrado eficacia clínica en ensayos de fase I- II y III en as indicaciones propuestas, disminuyendo significativamente el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes con rocuronio y vecuronio.
- Así mismo se ha demostrado seguros en niños > 2 años, ancianos y pacientes con patología cardiovascular y pulmonar.
- Sin embargo habrá que tener en cuenta que todos los pacientes del ensayo tenían un ASA entre I y III, no ha sido ensayado en ASA > III.

Seguridad:

- Los efectos adversos han sido leves en general, aunque la FDA rechazo el medicamento ante la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad.
- Existe posibilidad de arritmias cardíacas.
- Las complicaciones de la anestesia se produjeron con más frecuencia en el grupo de pacientes con sugammadex con respecto a placebo.

Coste

- Supone un aumento considerable del coste en comparación con las alternativas actualmente disponibles, aunque no ha sido valorado el posible ahorro de estancia hospitalaria.

Sería conveniente la realización de un protocolo para especificar en que casos sería conveniente la utilización de este fármaco, puesto que está comercializado muy recientemente, no existen datos de seguridad post comercialización y la FDA no lo ha admitido.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-. Informe de la EMEA. Sugammadex 2008.
- 2-. Ficha técnica del medicamento, sugammadex (Bridion®).
- 3-. Lily PH Yang and Susan J Keam. Sugammadex. Drugs 2009; 69(7): 919- 942.