



RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – SUGAMADEx

Medicamento		PVH*	PVH com IVA*	Titular de AIM
BRIDION	10 frascos de 2 ml de solução injetável doseados a 100 mg/ml	*	*	N.V. Organon
	10 frascos de 5 ml de solução injetável doseados a 100 mg/ml	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 06-05-2010

Duração da autorização de utilização – 4 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio.

Para a população pediátrica: sugamadex é apenas recomendado para a reversão de rotina do bloqueio induzido pelo rocurónio em crianças e adolescentes.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O sugamadex tem valor terapêutico acrescentado em relação aos anticolinesterásicos, nomeadamente à neostigmina, para a reversão do bloqueio neuromuscular causado pelo rocurónio e vecurónio.

Numa análise de custo efetividade, o tratamento com sugamadex revela ser uma alternativa dominante, quando utilizado na reversão do bloqueio neuromuscular (BNM) profundo e uma alternativa dominada, quando utilizado na reversão do BNM moderado, face ao comparador selecionado.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

Sugamadex é uma gama ciclodextrina modificada, a qual é um Agente de Ligação Seletivo dos Relaxantes. No plasma, forma um complexo com os agentes bloqueadores neuromusculares rocurónio ou vecurónio, o que reduz a quantidade de agente bloqueador neuromuscular disponível para se ligar aos recetores nicotínicos da junção neuromuscular. Isto resulta na reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou vecurónio.

Sugamadex foi administrado em doses entre 0,5 mg/kg e 16 mg/kg em estudos de dose-

resposta do bloqueio induzido pelo rocurónio (0,6; 0,9; 1,0 e 1,2 mg/kg de brometo de rocurónio com e sem doses de manutenção) e do bloqueio induzido pelo vecurónio (0,1 mg/kg de brometo de vecurónio com ou sem doses de manutenção) em diferentes intervalos de tempo/intensidade do bloqueio. Nestes estudos, foi observada uma relação clara de dose-resposta.

Sugamadex pode ser administrado em vários intervalos de tempo após administração de rocurónio ou brometo de vecurónio:

Reversão de rotina - bloqueio neuromuscular profundo:

Num estudo essencial, os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo grupo de rocurónio ou vecurónio. Após a última dose de rocurónio ou vecurónio, a 1-2 PTCs, foi administrado de forma aleatória 4,0 mg/kg de sugamadex ou 70 mcg/kg de neostigmina. O tempo (mediana) desde o início da administração de sugamadex até à recuperação da relação T4/T1 para 0,9 para o rocurónio e vecurónio foi 2,7 e 3,3, respetivamente. Para a neostigmina os tempos (mediana) de recuperação foram 49 e 49,9 para o rocurónio e vecurónio, respetivamente.

Reversão de rotina – bloqueio neuromuscular moderado:

Num outro estudo essencial, os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo grupo de rocurónio ou de vecurónio. Após a última dose de rocurónio ou vecurónio, ao reaparecimento de T2, foi administrado de forma aleatória 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. O tempo (mediana) desde o início da administração de sugamadex até à

recuperação da relação T4/T1 para 0,9 foi 2,4 e 3,1 para o rocurónio e vecurónio, respetivamente. Para a neostigmina os tempos (mediana) de recuperação foram 17,6 e 18,9 para o rocurónio e vecurónio, respetivamente. A reversão pelo sugamadex do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio foi comparada à reversão pela neostigmina do bloqueio neuromuscular induzido pelo cis-atracúrio. Ao reaparecimento de T2, foi administrada uma dose de 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. Sugamadex proporcionou uma mais rápida reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio (mediana=1,9min) comparativamente à neostigmina para reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo cis-atracúrio (mediana=7,2 min):

Para reversão imediata:

O tempo para recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina (1 mg/kg) foi comparado com o de sugamadex (16 mg/kg, 3 minutos mais tarde) - para recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio (1,2 mg/kg).

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados a partir da soma total das concentrações dos complexos de sugamadex e dos não-complexos. Assume-se que, em indivíduos anestesiados, os parâmetros farmacocinéticos, tais como a depuração e o volume de distribuição, são os mesmos para a forma de complexo com sugamadex e forma livre apenas com sugamadex.

Distribuição: O volume de distribuição de sugamadex no estado de equilíbrio é de, aproximadamente, 11 a 14 litros.

Nem o sugamadex nem o complexo de sugamadex e rocurónio se ligam às proteínas plasmáticas ou aos eritrócitos, como demonstrado *in vitro* usando plasma humano masculino e sangue total. Sugamadex exhibe uma cinética linear no intervalo de dose de 1 a 16 mg/kg quando administrado num bolus IV.

Metabolismo: Em estudos pré-clínicos e clínicos, não foram observados metabolitos de sugamadex e apenas a excreção renal de produto inalterado foi observada.

Eliminação: A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) do sugamadex é de 1,8 horas e a depuração plasmática é estimada em 88 ml/min. Um estudo demonstrou que > 90 % da dose foi excretada nas primeiras 24 horas. 96 % da dose foi excretada na urina, da qual, pelo menos, 95 % pode ser atribuída ao sugamadex inalterado. A eliminação fecal ou pelo ar expirado foi inferior a 0,02 % da dose. A administração de sugamadex a voluntários saudáveis resultou num aumento da eliminação via renal do rocurónio sob a forma de complexo.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/emea-combined-h885pt.pdf>

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻²

O sugamadex tem ensaios clínicos comparativos com a neostigmina. Tem ensaios clínicos de fase III em que para reverter o bloqueio ligeiro se usou 2 ou 4 mg/Kg de sugamadex ou 70 ou 50 mcg/Kg de neostigmina. O medicamento em avaliação mostrou benefício na curarização residual pós-

operatória e na medida do tempo e da qualidade da reversão do bloqueio neuromuscular.

Relativamente à segurança, são de referir: reações alérgicas, complicações anestésicas (do RCM), reocorrência do bloqueio, complicações respiratórias pós-operatórias e outras reações adversas. Deve considerar-se também a insuficiência renal como contraindicação ao uso de sugamadex.

Conclui-se que o sugamadex tem valor terapêutico acrescentado (reversão mais rápida do bloqueio neuromuscular devido aos miorrelaxantes periféricos esteroides - vecurónio e rocurónio) com menos risco (sem depressão cardiorrespiratória), embora com possibilidade (2%) de reocorrência do bloqueio após o uso de sugamadex). Tem interações a nível farmacocinético e farmacodinâmico, mas de menor importância que as observadas com os anticolinesterásicos, nomeadamente a neostigmina.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Numa análise de custo-efetividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de sugamadex revelou ser uma estratégia dominante (menores custos e maior eficácia), na reversão de BNM profundo e uma alternativa dominada, na reversão do BNM moderado face ao tratamento com neostigmina e atropina.

Estas conclusões tiveram por base o cenário mais conservador e de acordo com a evidência empírica existente.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o



INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² EPAR do sugamadex