

K.525/C

SUGAMMADEX KLONAL
SUGAMMADEX (CÓMO SUGAMMADEX SÓDICO)
200 mg/2 ml

Solución inyectable - Vía intravenosa 2 ml
Venta bajo receta.

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada ml de SUGAMMADEX KLONAL contiene:
Sugammadex (como sugammadex sódico): 100 mg equivalente a 108,8 mg de sugammadex sódico.
Ácido clorhídrico 3,7% y/o Hidróxido de sodio 1% c.s.p. pH 7,0-8,0.
Agua para inyectable c.s.p. 1,00 ml.

INDICACIÓN:
Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos, para acelerar la recuperación de los músculos después de una operación. Para la población pediátrica: Sugammadex solo se recomienda para la reversión rutinaria del bloqueo inducido por rocuronio en niños y adolescentes de 2 a 17 años.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Sugammadex solo debe ser administrado por un anestesta o bajo su supervisión. Se recomienda el uso de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para monitorizar la recuperación del bloqueo neuromuscular (ver **"Advertencias y precauciones especiales de empleo"**).

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir.

La dosis recomendada no depende del regimen anestésico. Sugammadex se puede utilizar para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos
Reversión de rutina:
Se recomienda una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 recuentos post-tetánicos (PTC) después de un bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de unos 3 minutos (ver **"Propiedades farmacodinámicas"**).
Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex, si se ha producido una recuperación espontánea hasta al menos la reaparición de T2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio.

La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos (ver **"Propiedades farmacodinámicas"**).
El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina dará como resultado una mediana de tiempo ligeramente más rápida hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 de rocuronio en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio (ver **"Propiedades farmacodinámicas"**).

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:
Si existe una necesidad clínica de reversión inmediata tras la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, se puede esperar una mediana de tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos (ver **"Propiedades farmacodinámicas"**).

No hay datos que recomienden el uso de sugammadex para la reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.
Re-administración de sugammadex:
En la situación excepcional de recurrencia del bloqueo neuromuscular postoperatorio (ver **"Advertencias y precauciones especiales de empleo"**) después de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda una dosis repetida de 4 mg/kg de sugammadex. Después de una segunda dosis de sugammadex, el paciente debe ser monitoreado de cerca para determinar el retorno sostenido de la función neuromuscular.

Re-administración de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:
Para conocer los tiempos de espera para la readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, (ver **"Advertencias y precauciones especiales de empleo"**).
Información adicional sobre población especial
Insuficiencia renal:
No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos los pacientes que requieren diálisis (CrCl <30 ml/min)) (ver **"Advertencias y precauciones especiales de empleo"**).
Los estudios en pacientes con insuficiencia renal grave no proporcionan suficiente información de seguridad para respaldar el uso de sugammadex en estos pacientes (ver también **"Propiedades farmacodinámicas"**).
Para insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 y <80 ml/min): las recomendaciones de dosis son las mismas que para adultos sin insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada:
Después de la administración de sugammadex a la reaparición de T2 después de un bloqueo inducido por rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en adultos mayores (65-74 años), fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en los ancianos tienden a ser mas lentos, se debe seguir la misma recomendación de dosis que para los adultos (ver **"Advertencias y precauciones especiales de empleo"**).
Pacientes obesos:
En pacientes obesos, incluidos los pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m²), la dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones de dosis que para los adultos.

Deterioro hepático:
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución al considerar el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática grave o cuando la insuficiencia hepática se acompaña de coagulopatía (ver **"Advertencias y precauciones especiales de empleo"**).
Para insuficiencia hepática leve a moderada: Dado que sugammadex se excreta principalmente por vía renal, no es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:
Los datos para la población pediátrica son limitados (un solo estudio para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T2).
Niños y adolescentes:
Para la reversión rutinaria del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T2 en niños y adolescentes (2-17 años) se recomienda 2 mg/kg de sugammadex. Sugammadex Klonal 100 mg/ml se puede diluir a 10 mg/ml para aumentar la precisión de la dosificación en la población pediátrica (ver **"Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"**).
No se han investigado otras situaciones de reversión de rutina y por lo tanto, no se recomiendan hasta que se disponga de más datos.

No se ha investigado la reversión inmediata en niños y adolescentes y, por lo tanto, no se recomienda hasta que se disponga de más datos.

Recién nacidos a término y lactantes:
Existe una experiencia limitada con el uso de sugammadex en lactantes (de 30 días a 2 años) y no se han estudiado los recién nacidos a término (menos de 30 días). Por tanto, no se recomienda el uso de sugammadex en recién nacidos a término y lactantes hasta que se disponga de más datos.

Método de administración:
Sugammadex debe administrarse por vía intravenosa como una única inyección en bolo. La inyección en bolo debe administrarse rápidamente, en un plazo de 10 segundos, en una vía intravenosa existente (ver **"Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"**). Sugammadex solo se ha administrado como una única inyección en bolo en ensayos clínicos.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes: Ácido clorhídrico al 3,7% (para ajustar el pH) y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH).
Agua para preparaciones inyectables.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:
Como es una práctica postanestésica normal después de un bloqueo neuromusc-

lar, se recomienda vigilar al paciente en el período posoperatorio inmediato para detectar eventos adversos, incluida la recurrencia del bloqueo neuromuscular.
Monitorización de la función respiratoria durante la recuperación:
El soporte ventilatorio es obligatorio para los pacientes hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros medicamentos utilizados en el período perioperatorio y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria y, por lo tanto, podría ser necesario un soporte ventilatorio. Si el bloqueo neuromuscular vuelve a ocurrir después de la extubación, se debe proporcionar una ventilación adecuada.

Recurrencia del bloqueo neuromuscular:
En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, en los que se administró sugammadex utilizando una dosis indicada para la profundidad del bloqueo neuromuscular, se observó una incidencia del 0,20% de recurrencia del bloqueo neuromuscular según la monitorización neuromuscular o la evidencia clínica. El uso de dosis inferiores a las recomendadas puede aumentar el riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no se recomienda (ver **"POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"** y **"Efectos indeseables"**).

Efecto sobre la hemostasia:
En un estudio en voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex resultaron en prolongaciones medias máximas del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en un 17 y 22% respectivamente y en el índice internacional normalizado del tiempo de protrombina [PT (INR)] en un 11 y un 22% respectivamente. Estas prolongaciones medias limitadas de aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (≤ 30 minutos). Sobre la base de datos clínicos (N=3519) y de un estudio específico en 1184 pacientes sometidos a una fractura de cadera/cirugía de reemplazo articular mayor, no hubo un efecto clínicamente relevante de sugammadex 4 mg/kg solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones hemorrágicas perioperatorias o postoperatorias.

En experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (prolongación de PTTa y PT) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán. En pacientes que reciben anticoagulación profiláctica posoperatoria habitual, esta interacción farmacodinámica no es clínicamente relevante. Se debe tener precaución al considerar el uso de sugammadex en pacientes que reciben anticoagulación terapéutica para una condición preexistente o comórbida.

No se puede excluir un mayor riesgo de hemorragia en pacientes:
• con deficiencias hereditarias de factores de coagulación dependientes de la vitamina K;
• con coagulopatías preexistentes;
• en derivados de cumarina ya un INR superior a 3,5;
• usando anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Si existe una necesidad médica de administrar sugammadex a estos pacientes, el anestesiólogo debe decidir si los beneficios superan el posible riesgo de complicaciones hemorrágicas, teniendo en cuenta el historial de episodios hemorrágicos del paciente y el tipo de cirugía programada. Si se administra sugammadex a estos pacientes, se recomienda monitorizar los parámetros de hemostasia y coagulación.

Tiempos de espera para la readministración con agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con sugammadex:

Tabla 1: Readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión de rutina (hasta 4 mg/kg de sugammadex):

Tiempo mínimo de espera	NMBA y dosis a administrar
5 minutos	1,2 mg/kg de rocuronio
4 horas	0,6 mg/kg de rocuronio o 0,1 mg/kg de vecuronio

El inicio del bloqueo neuromuscular puede prolongarse hasta aproximadamente 4 minutos, y la duración del bloqueo neuromuscular puede acortarse hasta aproximadamente 15 minutos después de la readministración de 1,2 mg/kg de rocuronio en los 30 minutos posteriores a la administración de sugammadex.

Según el modelo PK, el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la reutilización de 0,6 mg/kg de rocuronio o 0,1 mg/kg de vecuronio después de la reversión de rutina con sugammadex debe ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe ser de 1,2 mg/kg.

Re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión inmediata (16 mg/kg de sugammadex):
Para los casos muy raros en los que esto podría ser necesario, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere un bloqueo neuromuscular antes de que haya transcurrido el tiempo de espera recomendado, se debe utilizar un agente bloqueador neuromuscular no esteroideo. El inicio de un agente bloqueador neuromuscular despolarizante podría ser más lento de lo esperado, porque una fracción sustancial de los receptores nicotínicos postsinápticos todavía puede estar ocupada por el agente bloqueador neuromuscular.

Insuficiencia renal:
No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos que requieren diálisis (ver **"Propiedades farmacodinámicas"**).

Anestesia ligera:
Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en medio de la anestesia en los ensayos clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia leve (movimiento, tos, muecas y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras se continua la anestesia, se deben administrar dosis adicionales de anestésico y/u opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia marcada:
En raras ocasiones, se ha observado una marcada bradicardia minutos después de la administración de sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular. En ocasiones, la bradicardia puede provocar un paro cardíaco. (Ver **"Efectos indeseables"**). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Se debe administrar tratamiento con agentes anticolinérgicos como atropina si se observa bradicardia clínicamente significativa.

Deterioro hepático:
El sugammadex no se metaboliza ni se excreta por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben tratarse con gran precaución. En caso de que la insuficiencia hepática se acompañe de coagulopatía, consulte la información sobre el efecto sobre la hemostasia.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):
No se ha investigado el sugammadex en pacientes que reciben rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso para la reversión de agentes bloqueadores neuromusculares distintos del rocuronio o vecuronio:
Sugammadex no debe usarse para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares no esteroideos como la succinilcolina o compuestos de bencilo-quinolinio.

Sugammadex no debe usarse para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares esteroideos distintos del rocuronio o el vecuronio, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados para la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no utilizar sugammadex en esta situación.

Recuperación retrasada:
Las condiciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, como enfermedades cardiovasculares, vejez (ver **"POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"**) para el tiempo de recuperación en pacientes de edad avanzada) o estado edematoso (p. ej., insuficiencia hepática grave) pueden asociarse con tiempos de recuperación más largos.

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos:
Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad al fármaco (incluidas reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias (ver **"Efectos indeseables"**).

Sodio:
Este medicamento contiene hasta 9,7 mg de sodio por ml, equivalente al 0,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
La información de esta sección se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros medicamentos, experimentos no clínicos, estudios clínicos y simulaciones

utilizando un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los bloqueantes neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los bloqueantes neuromusculares y sugammadex. Con base en estos datos, no se espera una interacción farmacodinámica clínicamente significativa con otros medicamentos, con la excepción de lo siguiente:

Para el toremifeno y el desplazamiento del ácido fusídico, las interacciones no pudieron excluirse (no se esperan interacciones de captura clínicamente relevantes). En el caso de los anticonceptivos hormonales, no se pudo excluir una interacción de captura clínicamente relevante (no se esperan interacciones de desplazamiento). **Interacciones que pueden afectar la eficacia de sugammadex (interacciones de desplazamiento):**

Debido a la administración de ciertos medicamentos después de sugammadex, en teoría, el rocuronio o el vecuronio podrían desplazarse del sugammadex. Como resultado, se puede observar la recurrencia del bloqueo neuromuscular. En esta situación, el paciente debe estar ventilado. La administración del medicamento que provocó el desplazamiento debe interrumpirse en caso de infusión. En situaciones en las que se puedan anticipar interacciones de desplazamiento potenciales, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de recurrencia del bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro medicamento que ocurra dentro de un periodo de 7,5 horas después de la administración de sugammadex.

Toremifeno:
Para el toremifeno, que tiene una afinidad de unión relativamente alta por sugammadex y para el que pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente altas, podría producirse algún desplazamiento de vecuronio o rocuronio del complejo con sugammadex. Los médicos deben ser conscientes de que la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 podría, por tanto, retrasarse en pacientes que hayan recibido toremifeno el mismo día de la operación.

Administración intravenosa de ácido fusídico:
El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede retrasar la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9. No se espera una recurrencia del bloqueo neuromuscular en la fase postoperatoria, ya que la velocidad de infusión de ácido fusídico es durante un periodo de varias horas y los niveles en sangre son acumulativos durante 2-3 días. Para la readministración de sugammadex, ver posología y forma de administración. **Interacciones que pueden afectar la eficacia de otros medicamentos (captura de interacciones):**

Debido a la administración de sugammadex, ciertos medicamentos podrían volverse menos efectivos debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres). Si se observa tal situación, se recomienda al médico que considere la posibilidad de volver a administrar el medicamento, la administración de un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente de una clase química diferente) y/o intervenciones no farmacológicas según corresponda.

Anticonceptivos hormonales:
Se predijo que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestageno conduciría a una disminución en la exposición al progestageno (34% del AUC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria de un anticonceptivo oral 12 horas demasiado tarde, lo que podría conducir a una reducción de la eficacia. Para los estrógenos, se espera que el efecto sea menor. Por lo tanto, la administración de una dosis en bolo de sugammadex se considera equivalente a una dosis diaria olvidada de esteroides anticonceptivos orales (combinados o progestágenos solamente). Si se administra sugammadex el mismo día que se toma un anticonceptivo oral, se hace referencia a la recomendación de dosis omitida en el prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de anticonceptivos hormonales no oral, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los próximos 7 días y consultar los consejos en el prospecto del producto.

Interacciones debidas al efecto duradero del rocuronio o vecuronio:
Cuando se utilicen medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el periodo postoperatorio, se debe prestar especial atención a la posibilidad de recurrencia del bloqueo neuromuscular. Consulte el prospecto de rocuronio o vecuronio para obtener una lista de los medicamentos específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. En caso de que se observe una recurrencia del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y volver a administrar sugammadex (ver **"POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"**).

Interferencia con las pruebas de laboratorio:
En general, el sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción del ensayo de progesterona sérica. Se observa interferencia con esta prueba a concentraciones plasmáticas de sugammadex de 100 µg/ml (nivel plasmático máximo después de la inyección en bolo de 8 mg/kg.)

Población pediátrica:
No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones antes mencionadas para adultos y las advertencias y precauciones especiales también deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia
El embarazo:

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al sugammadex. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. Se debe tener precaución al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

Amamantamiento:
Se desconoce si el sugammadex se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de sugammadex en la leche materna. La absorción oral de ciclodextrinas en general es baja y no se prevee ningún efecto sobre el lactante después de una dosis única a la mujer en periodo de lactancia.

Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con sugammadex, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad:
No se han investigado los efectos del sugammadex sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales para evaluar la fertilidad no revelan efectos nocivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Sugammadex Klonal no tiene ninguna influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Efectos indeseables
Resumen del perfil de seguridad:
Sugammadex Klonal se administra concomitantemente con agentes bloqueadores neuromusculares y anestésicos en pacientes quirúrgicos. Por lo tanto, la causalidad de los eventos adversos es difícil de evaluar.
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes quirúrgicos fueron tos, complicación de las vías respiratorias de la anestesia, complicaciones anestésicas, hipotensión del procedimiento y complicación del procedimiento (común (≥ 1/100 a <1/10)).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas
La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3519 sujetos únicos en una base de datos de seguridad de fase I-III combinada. Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos controlados con placebo en los que los sujetos recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1078 exposiciones de sujetos a sugammadex versus 544 a placebo):
[Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1/100), raras (≥ 1 / 10.000 a <1 / 1.000), muy raro (<1 / 10.000)]

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencias	Reacciones adversas (Términos preferidos)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ver "Advertencias y precauciones especiales")
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Tos
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Común	Complicación de las vías respiratorias de la anestesia Complicación anestésica (ver "Advertencias y precauciones especiales") Hipotensión de procedimiento. Complicación de procedimiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Reacciones de hipersensibilidad a fármacos:
En algunos pacientes y voluntarios se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia (para obtener información sobre voluntarios, consulte **"Información sobre voluntarios sanos"** a continuación).

TINTA AZUL
NO VA
IMPRESA

Color:	Negro
Medida:	370x320 mm
Formato:	28

En los ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones se notificaron con poca frecuencia y se desconoce la frecuencia de los informes posteriores a la comercialización. Estas reacciones variaron desde reacciones cutáneas aisladas hasta reacciones sistémicas graves (es decir, anafilaxia, shock anafiláctico) y se han producido en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Los síntomas asociados con estas reacciones pueden incluir: rubor, urticaria, erupción eritematosa, hipotensión (severa), taquicardia, hinchazón de la lengua, hinchazón de la faringe, broncoespasmo y episodios obstructivos pulmonares. Las reacciones de hipersensibilidad graves pueden ser fatales.

Complicación de las vías respiratorias de la anestesia:

Las complicaciones de las vías respiratorias de la anestesia incluyeron sacudidas contra el tubo endotraqueal, tos, sacudidas leves, reacción de excitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o respiración espontánea del paciente relacionada con el procedimiento anestésico.

Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, indicativas de la restauración de la función neuromuscular, incluyen el movimiento de una extremidad o el cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, hacer muecas o succionar en el tubo endotraqueal. Ver "[Advertencia y precauciones especiales de empleo](#)", anestesia ligera. **Complicación del procedimiento:**

Las complicaciones del procedimiento incluyeron tos, taquicardia, bradicardia, movimiento y aumento de la frecuencia cardíaca.

Bradicardia marcada:

En la poscomercialización, se han observado casos aislados de bradicardia marcada y bradicardia con paro cardíaco minutos después de la administración de sugammadex (ver "[Advertencia y precauciones especiales de empleo](#)").

Recurrencia del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex usando una dosis etiquetada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), se observó una incidencia del 0,20% de recurrencia del bloqueo neuromuscular según la monitorización neuromuscular o evidencia clínica. (ver "[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)").

Información sobre voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado, doble ciego examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al fármaco en voluntarios sanos que recibieron hasta 3 dosis de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) o sugammadex 16 mg/kg (N=148). Los informes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité ciego. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue del 1,3%, 6,6% y 9,5% en los grupos de placebo, sugammadex 4 mg/kg y sugammadex 16 mg/kg, respectivamente. No hubo informes de anafilaxia después de placebo o sugammadex 4 mg/kg. Hubo un solo caso de anafilaxia adjudicada después de la primera dosis de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 0,7%). No hubo evidencia de una mayor frecuencia o gravedad de hipersensibilidad con la administración repetida de sugammadex.

En un estudio anterior de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxia, todos después de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 2,0%).

En la base de datos combinada de fase 1, los EA considerados comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) o muy comunes ($\geq 1/10$) y más frecuentes entre los sujetos tratados con sugammadex que en el grupo de placebo, incluyen disgeusia (10,1%), cefalea (6,7%), náuseas (5,6%), urticaria (1,7%), prurito (1,7%), mareos (1,6%), vómitos (1,2%) y dolor abdominal (1,0%).

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes pulmonares:

En los datos posteriores a la comercialización y en un ensayo clínico específico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, se notificó el broncoespasmo como un evento adverso posiblemente relacionado. Como ocurre con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debe ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Una base de datos limitada sugiere que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) en pacientes pediátricos fue similar al de los adultos.

Pacientes con obesidad mórbida:

En un ensayo clínico específico en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al perfil en pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3 (ver Tabla 2).

SOBREDOSIS:

En los estudios clínicos, se notificó 1 caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin reacciones adversas significativas. En un estudio de tolerancia en humanos, se administró sugammadex en dosis de hasta 96 mg/kg. No se informaron eventos adversos relacionados con la dosis ni eventos adversos graves.

El sugammadex se puede eliminar mediante hemodíálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Según los estudios clínicos, las concentraciones de sugammadex en plasma se reducen hasta en un 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de Toxicología: 011-4658-7777/ 011-4654-6648

- Hospital Nacional de intoxicaciones: 0800-333-0160

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de Toxicología: (011) 4962-6666

-Hospital general de Agudos J.A. Fernández: 4808-2606/2646/2604/2121

Centro de Toxicología: (011) 4808-2655

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Todos los demás productos terapéuticos, antidotos, código ATC: V03AB35.

Mecanismo de acción:

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada que es un agente aglutinante relajante selectivo. Forma un complejo con los agentes bloqueadores neuromusculares rocuronio o vecuronio en el plasma y, por tanto, reduce la cantidad de agente bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en el punto neuromuscular. Esto da como resultado la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Efectos farmacodinámicos:

Apagammadex se ha administrado en dosis que van desde 0,5 mg/kg a 16 mg/kg en estudios de dosis-respuesta de bloqueo inducido por rocuronio (0,6, 0,9, 1,0 y 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con o sin dosis de mantenimiento) en diferentes momentos/profundidades de bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

Eficacia clínica y seguridad:

Sugammadex se puede administrar en varios momentos después de la administración de bromuro de rocuronio o vecuronio:

Reversión de rutina-bloqueo neuromuscular profundo:

En un estudio pivotal, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, a 1-2 PTC, se administraron 4 mg/kg de sugammadex o 70 µg/kg de neostigmina en un orden aleatorio. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 fue:

Tabla 3: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina con bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTC) después de rocuronio o vecuronio hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9.

Agente bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	Agente bloqueante neuromuscular
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 µg/kg)
Rocuronio		
N	37	37
Mediana (minutos)	2,7	49,0
Rango	1,2 - 16,1	13,3 - 145,7
Vecuronio		
N	47	36
Mediana (minutos)	3,3	49,9

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado:

En otro estudio fundamental, los pacientes se asignaron al azar al grupo de rocuronio

o vecuronio.

Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, en la reaparición de T2, se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 µg/kg de neostigmina en orden aleatorio. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 fue:

Tabla 4: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a la reaparición de T2 después de rocuronio o vecuronio hasta la recuperación de la relación T4/ T1 a 0,9.

Agente bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 µg/kg)
Rocuronio		
N	48	48
Mediana (minutos)	1,4	17,6
Rango	0,9 - 5,4	3,7 - 106,9
Vecuronio		
N	48	45
Mediana (minutos)	2,1	18,9

Se comparó la reversión por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio con la reversión por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio. A la reaparición de T2 se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 µg/kg de neostigmina. Sugammadex proporcionó una reversión mas rápida del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con la reversión de neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio:

Tabla 5: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a la reaparición de T2 después de rocuronio o cis-atracurio hasta la recuperación de la relación T4 /T1 a 0,9.

Agente bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (2 mg/kg)	Cis-atracurio y neostigmina (50 µg/kg)
N	34	39
Mediana (minutos)	1,9	7,2
Rango	0,7 - 6,4	4,2 - 28,2

Para reversion inmediata:

Se comparó el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina (1 mg/kg) con sugammadex (16 mg/kg, 3 minutos más tarde): recuperación inducida del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (1,2 mg/kg).

Tabla 6: Tiempo (minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina hasta la recuperación del T1 10%.

Agente bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana (minutos)	4,2	7,1
Rango	3,5 - 7,7	3,7 - 10,5

En un análisis agrupado se informaron los siguientes tiempos de recuperación para 16 mg/kg de sugammadex después de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

Tabla 7: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex a los 3 minutos después del rocuronio hasta la recuperación de la relación T4/T1 a 0,9, 0,8 o 0,7.

	T4/T1 hasta 0,9	T4/T1 hasta 0,8	T4/T1 hasta 0,7
N	65	65	65
Mediana (minutos)	1,5	1,3	1,1
Rango	0,5 - 14,3	0,5 - 6,2	0,5 - 3,3

Insuficiencia renal:

Dos estudios abiertos compararon la eficacia y seguridad de sugammadex en pacientes quirúrgicos con y sin insuficiencia renal grave. En un estudio, se administró sugammadex después del bloqueo inducido por rocuronio a 1-2 PTC (4 mg/kg; N = 68); en el otro estudio, se administró sugammadex en la reaparición de T2 (2 mg/kg; N = 30). La recuperación del bloqueo fue modestamente mas prolongada para los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal.

En estos estudios, no se notifico bloqueo neuromuscular residual ni recurrencia del bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con obesidad mórbida:

Un ensayo de 188 pacientes que fueron diagnosticados con obesidad morbida investigó el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Los pacientes recibieron 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, según el nivel de bloqueo, dosificado de acuerdo con el peso corporal real o el peso corporal ideal de forma aleatoria y doble ciego. Combinado a través de la profundidad del bloqueo y el agente bloqueador neuromuscular, la mediana del tiempo para recuperarse a un cociente de tren de cuatro (TOF) $\geq 0,9$ en pacientes a los que se les administró la dosis según el peso corporal real (1,8 minutos) fue estadísticamente significativamente más rápido (p $<0,0001$) en comparación con pacientes dosificados según el peso corporal ideal (3,3 minutos).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex unidas al complejo y no unidas al complejo. Se supone que los parámetros farmacocinéticos como el aclaramiento y el volumen de distribución son los mismos para el sugammadex unido al complejo y no unido al complejo en sujetos anestesiados.

Distribución:

El volumen de distribución de sugammadex en estado de equilibrio observado es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (según un análisis farmacocinético convencional no compartimental). Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a proteínas plasmáticas o eritrocitos, como se demostró *in vitro* utilizando plasma humano masculino y sangre completa. Sugammadex exhibe una cinética lineal en el rango de dosificación de 1 a 16 mg/kg cuando se administra como una dosis en bolo IV.

Metabolismo:

En estudios preclínicos y clínicos no se han observado metabolitos de sugammadex y solo se observó la excreción renal del producto inalterado como vía de eliminación.

Eliminación:

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal, la vida media de eliminación (T1/2) de sugammadex es de aproximadamente 2 horas y el aclaramiento plasmático estimado es de aproximadamente 88 ml/min. Un estudio de balance de masas demostró que $> 90\%$ de la dosis se excretó en 24 horas. El 96% de la dosis se excretó en la orina, de la cual al menos el 95% pudo atribuirse a sugammadex inalterado. La excreción a través de las heces o del aire espirado fue inferior al 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos resultó en un aumento de la eliminación renal del complejo de rocuronio.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y edad:

En un estudio farmacocinético que comparo pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con función renal normal, los niveles de sugammadex en plasma fueron similares durante la primera hora después de la administración y posteriormente, los niveles disminuyeron más rápidamente en el grupo de control. La exposición total a sugammadex fue prolongada, lo que llevo a una exposición 17 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal grave. Se pueden detectar concentraciones bajas de sugammadex durante al menos 48 horas despues de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un segundo estudio que comparó sujetos con insuficiencia renal moderada o grave con sujetos con función renal normal, el aclaramiento de sugammadex disminuyó progresivamente y la T1/2 se prolongó progresivamente con el deterioro de la función renal. La exposición fue 2 y 5 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente. Las concentraciones de sugammadex ya no fueron detecta-

bles más allá de los 7 días posteriores a la dosis en sujetos con insuficiencia renal grave. **Tabla 8: A continuación se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de sugammadex estratificados por edad y función renal:**

Características de los pacientes seleccionados			Parámetros PK medio predichos (CV%)			
Demografía	Función renal	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Aclaramiento (ml/min)	Vol de distribución en estado estacionario (L)	Vida media de eliminación (h)	
Adulto	Normal	100	88 (22)	12	2 (21)	
40 años	Dañado	Leve	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Moderado	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (24)
Mayor	Normal	80	75 (23)	12	2 (21)	
75 años	Dañado	Leve	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Moderado	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (23)
Adolescente	Normal	95	77 (23)	9	2 (22)	
15 años	Dañado	Leve	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Moderado	29	27 (22)	10	5 (23)
		Grave	10	8 (21)	11	17 (23)
Niño	Normal	51	37 (22)	4	2 (20)	
7 años	Dañado	Leve	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Moderado	15	11 (22)	4	5 (22)
		Grave	5	3 (22)	5	20 (25)

CV = coeficiente de variación

Género:

No se observaron diferencias de género.

Carrea:

En un estudio en sujetos sanos japoneses y caucásicos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los datos limitados no indican diferencias en los parámetros farmacocinéticos en negros o afroamericanos.

Peso corporal:

El análisis farmacocinético poblacional de pacientes adultos y ancianos no mostró una relación clínicamente relevante entre el aclaramiento y el volumen de distribución con el peso corporal.

Obesidad:

En un estudio clínico en pacientes con obesidad mórbida, se dosificó sugammadex 2 mg/kg y 4 mg/kg de acuerdo con el peso corporal real (n= 76) o el peso corporal ideal (n = 74). La exposición al sugammadex aumentó de manera lineal dependiente de la dosis después de la administración de acuerdo con el peso corporal real o el peso corporal ideal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con obesidad mórbida y la población general.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción, tolerancia local o compatibilidad con la sangre.

El sugammadex se aclara rápidamente en especies preclínicas, aunque se observó sugammadex residual en huesos y dientes de ratas jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas jóvenes y maduras demuestran que el sugammadex no afecta negativamente el color de los dientes o la calidad ósea, la estructura ósea o el metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos sobre la reparación de fracturas y la remodelación del hueso.

Datos farmacéuticos

Excipientes

Ácido clorhídrico al 3,7% (para ajustar el pH) y / o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) Agua para preparaciones inyectables.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Se ha informado de incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

Periodo de validez

3 años

Después de la primera apertura y dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederían las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura hasta 30 °C. No congelar.

Conservar en su envase original protegido de la luz.

Una vez abierto y diluido en solución de cloruro de sodio 0,9%, solución cloruro de sodio 0,45%, solución de glucosa 5%, solución de glucosa 2,5%, solución Ringer, solución Ringer lactato y solución de glucosa 5% en cloruro de sodio 0,9% mantener entre 2 °C a 8 °C hasta 24 horas.

PRESENTACIONES:

Presentación Ética: una caja conteniendo 10 frascos ampolla de 2 ml cada uno.

Presentación Hospitalaria: una caja conteniendo 25 frascos ampolla de 2 ml cada uno, una caja conteniendo 50 frascos ampolla de 2 ml cada uno y una caja conteniendo 100 frascos ampolla de 2 ml cada uno.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sugammadex Klonal se puede inyectar en la vía intravenosa de una infusión en funcionamiento con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), glucosa 50 mg/ml (5%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) y glucosa 25 mg/ml (2,5%), solución de lactato de Ringer, solución de Ringer, glucosa 50 mg/ml (5%) en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

La vía de infusión debe enjuagarse adecuadamente (p. ej., con cloruro de sodio al 0,9%) entre la administración de Sugammadex Klonal y otros fármacos.

Uso en población pediátrica

Para pacientes pediátricos, Sugammadex Klonal se puede diluir con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta una concentración de 10 mg/ml (ver período de validez). Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.839

Director Técnico: Leonardo Iannello.
Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 02/2023.

Elaborado en: Planta Quilmes

	KLONAL S.R.L.
	Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV) Provincia de Bs. As., Argentina. Tel. Fax: +54 11 4251-5954/5955 Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4.034 - Barrio San Carlos, Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina. Farmacovigilancia: farmacovigilancia@klonal.com.ar

TINTA AZUL NO VA IMPRESA	Color:	Negro
	Medida:	370x320 mm
	Formato:	28