

SUVERSADEX SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/2 mL

Sugammadex

Ficha técnica

1. Nombre comercial del producto:

SUVERSADEX SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/2 mL

2. Nombre de denominación internacional:

Sugammadex

3. Composición cualitativa y cuantitativa:

Composición

SUVERSADEX SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/2 mL

Cada frasco ampolla contiene:

Sugammadex: 200 mg

Excipientes: c.s.: Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables

4. Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

5. Particularidades clínicas:

5.1. Indicaciones terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en apacientes de 2 años o más

Posología y método de administración

Posología

Sugammadex solo debe ser administrado por un anestesista o bajo la supervisión de este.

Se recomienda el uso de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para monitorizar la recuperación del bloqueo neuromuscular.

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

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.

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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

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 T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 3 minutos.

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex, si se ha producido una recuperación espontánea hasta al menos la reaparición de T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos.

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 T_4/T_1 a 0,9 de rocuronio en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

Si existe una necesidad clínica de reversión inmediata después de 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 T_4/T_1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos.

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 posoperatorio 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 re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, consulte la sección de advertencias y precauciones.

Información adicional en poblaciones especiales

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)).

Los estudios en pacientes con insuficiencia renal grave no proporcionan suficiente información de seguridad para respaldar el uso de sugammadex en estos pacientes.

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.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Folleto de Información al Profesional

Adultos mayores:

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 de 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue de 2,2 minutos. 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 más lentos, se debe seguir la misma recomendación de dosis que para los adultos.

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.

Para insuficiencia hepática de leve a moderada: dado que sugammadex se excreta principalmente por vía renal, no se requieren ajustes de dosis.

Población pediátrica

Los datos para la población pediátrica son limitados (un estudio solo para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T₂).

Niños y adolescentes:

Para la reversión de **rutina** 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 100 mg/mL se puede diluir a 10 mg/mL para aumentar la precisión de la dosificación en la población pediátrica.

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.

Lactantes y lactantes recién nacidos a término:

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 en lactantes hasta que se disponga de más datos.

Método de administración

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Folleto de Información al Profesional

Sugammadex debe administrarse por vía intravenosa como una única inyección en bolo. La inyección en bolo debe administrarse rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una vía intravenosa existente. Sugammadex solo se ha administrado como una única inyección en bolo en ensayos clínicos.

5.2. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 7.1.

5.3. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como es una práctica postanestésica normal después de un bloqueo neuromuscular, 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, donde se administró sugammadex usando 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.

Efecto sobre la hemostasia:

En un estudio en voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex dieron como resultado prolongaciones medias máximas del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en un 17 y 22%, respectivamente, y del 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 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 de rutina, esta interacción farmacodinámica no es clínicamente relevante. Se debe tener precaución al

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

considerar el uso de sugammadex en pacientes que reciben anticoagulación terapéutica para una condición preexistente o co-mórbida.

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 la 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 re-administración con agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con sugammadex:

Tabla 1: Re-administración 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/g de rocuronio
4 horas	0,6 mg/g de rocuronio o 0,1 mg/g 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 re-administración de 1,2 mg/kg de rocuronio dentro de 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**. La aparición de un agente bloqueador neuromuscular despolarizante podría ser más lenta de lo esperado, porque

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

una fracción sustancial de los receptores nicotínicos postuncionales 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.

Anestesia ligera:

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

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras se continúa 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. 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 succinilcolina o compuestos de bencilisoquinolinio.

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 (el tiempo de recuperación en ancianos) o estado edematoso (p. Ej., Insuficiencia hepática grave) pueden asociarse con tiempos de recuperación más prolongados.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Folleto de Información al Profesional

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.

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.

5.4. 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. Sobre la base de estos datos, no se esperan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, con la excepción de los siguientes:

Para el toremifeno y el ácido fusídico, las interacciones de desplazamiento 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, teóricamente, 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. En caso de perfusión, debe interrumpirse la administración del medicamento que provocó el desplazamiento. 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 período 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, por tanto, la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 podría 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 un poco la recuperación de la relación T_4/T_1 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 período de varias horas y los niveles en sangre son acumulativos durante 2-3 días. Para la re-administración de sugammadex.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Folleto de Información al Profesional

Interacciones que pueden afectar a 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 progestágeno conduciría a una disminución en la exposición al progestágeno (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 solo con progestágeno). 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 los anticonceptivos hormonales no orales, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los próximos 7 días y consultar los consejos del prospecto del producto.

Interacciones debidas al efecto duradero del rocuronio o vecuronio:

Cuando se utilicen medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el período posoperatorio, 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 recurrencia del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y la re-administración de sugammadex.

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 microgramos/mL (nivel plasmático máximo después de la inyección en bolo de 8 mg/kg).

En un estudio en voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex dieron como resultado prolongaciones medias máximas del aPTT en un 17 y 22% respectivamente y del PT (INR) en un 11 y 22% respectivamente. Estas prolongaciones medias limitadas de aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (≤ 30 minutos).

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.

Población pediátrica

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones antes mencionadas para adultos y las advertencias de la sección 5.4 también deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

5.5. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al sugammadex durante el embarazo.

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.

Lactancia

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 prevé ningún efecto sobre el lactante después de una dosis única a la mujer en período de lactancia.

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

5.6. Efecto en la habilidad de conducir y utilizar maquinaria

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

5.7. Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Sugammadex 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 $\geq 1/100$ 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):

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

[Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$), muy raro ($<1 / 10,000$)]

Clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacciones adversas (Términos preferidos)
Desordenes en el sistema inmune	Poco común	Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Tos
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Común	Complicación de las vías respiratorias de la anestesia Complicación anestésica Hipotensión durante el procedimiento Complicación del procedimiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos:

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre voluntarios, consulte Información sobre voluntarios sanos a continuación). 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 (grave), 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.

Complicación del procedimiento:

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Folleto de Información al Profesional

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

Bradicardia marcada:

En el período post-comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia marcada y bradicardia con paro cardíaco minutos después de la administración de sugammadex.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas sospechosas.

5.8. Sobredosis

En los estudios clínicos, se notificó un 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 hemodiálisis 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.

6. Propiedades farmacológicas

6.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás productos terapéuticos, antídotos, 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 bloqueador neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto da como resultado la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Efectos farmacodinámicos:

Sugammadex 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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

con o sin dosis de mantenimiento) en diferentes momentos / profundidades del 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 fundamental, 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 mcg / 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 3: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina al bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTC) después del rocuronio o vecuronio hasta la recuperación de la relación T₄/T₁ a 0,9

Agente de bloqueo neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (4 mg/g)	Neostigmina (70 mcg/g)
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
Rango	1,4-68,4	46,0-312,7

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado:

En otro estudio fundamental, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, cuando reapareció T₂, se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/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 de bloqueo neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/g)	Neostigmina (50 mcg/g)
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
Rango	1,2-64,2	2,9-76,2

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 mcg/kg de neostigmina. Sugammadex proporcionó una reversión más 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 de bloqueo neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y Sugammadex (2 mg/g)	Cis-atracurio Neostigmina (50 mcg/g)
N	34	39
Mediana (minutos)	1,9	7,2
Rango	0,7-6,4	4,2-28,2

El tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina (1 mg/kg) se comparó 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 al 10%

Agente de bloqueo neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y Sugammadex (16 mg/g)	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 combinado, 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

	T ₄ /T ₁ a 0,9	T ₄ /T ₁ a 0,8	T ₄ /T ₁ a 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 más prolongada para los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los pacientes sin

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

insuficiencia renal. En estos estudios no se notificó 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 mórbida 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, el tiempo medio para recuperarse a una relación 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).

6.2. 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 estacionario observado es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (según el análisis farmacocinético convencional no compartimental). Ni 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 de bolo intravenoso.

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 ($t_{1/2}$) 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 por las heces o el 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:

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

En un estudio farmacocinético que comparó 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 llevó a una exposición 17 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal grave. Se pueden detectar concentraciones bajas de sugammadex durante al menos 48 horas después 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 $t_{1/2}$ 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 detectables 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:

<u>Características de los pacientes seleccionados</u>		<u>Media de los parámetros farmacocinéticos predichos (*CV%)</u>		
<u>Demografía</u>	<u>Función renal</u> <u>Depuración de creatinina</u> <u>(mL/min)</u>	<u>Depuración</u> <u>(mL/min)</u>	<u>Volumen de distribución en el estado estacionario (L)</u>	<u>Vida media de eliminación</u> <u>(hr)</u>

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Folleto de Información al Profesional

<u>Adulto</u>	<u>Normal</u>		<u>100</u>	<u>84 (24)</u>	<u>13</u>	<u>2 (22)</u>
<u>40 años</u>	<u>Insuficiencia</u>	<u>Leve</u>	<u>50</u>	<u>47 (25)</u>	<u>14</u>	<u>4 (22)</u>
<u>75 kg</u>		<u>Moderada</u>	<u>30</u>	<u>28 (24)</u>	<u>14</u>	<u>7 (23)</u>
		<u>Grave</u>	<u>10</u>	<u>8 (25)</u>	<u>15</u>	<u>24 (25)</u>
<u>Anciano</u>	<u>Normal</u>		<u>80</u>	<u>70 (24)</u>	<u>13</u>	<u>3 (21)</u>
<u>75 años</u>	<u>Insuficiencia</u>	<u>Leve</u>	<u>50</u>	<u>46 (25)</u>	<u>14</u>	<u>4 (23)</u>
<u>75 kg</u>		<u>Moderada</u>	<u>30</u>	<u>28 (25)</u>	<u>14</u>	<u>7 (23)</u>
		<u>Grave</u>	<u>10</u>	<u>8 (25)</u>	<u>15</u>	<u>24 (24)</u>
<u>Adolescente</u>	<u>Normal</u>		<u>95</u>	<u>72 (25)</u>	<u>10</u>	<u>2 (21)</u>
<u>15 años</u>	<u>Insuficiencia</u>	<u>Leve</u>	<u>48</u>	<u>40 (24)</u>	<u>11</u>	<u>4 (23)</u>
<u>56 kg</u>		<u>Moderada</u>	<u>29</u>	<u>24 (24)</u>	<u>11</u>	<u>6 (24)</u>
		<u>Grave</u>	<u>10</u>	<u>7 (25)</u>	<u>11</u>	<u>22 (25)</u>
<u>Niñez media</u>	<u>Normal</u>					
			<u>60</u>	<u>40 (24)</u>	<u>5</u>	<u>2 (22)</u>
<u>9 años</u>	<u>Insuficiencia</u>	<u>Leve</u>	<u>30</u>	<u>21 (24)</u>	<u>6</u>	<u>4 (22)</u>
<u>29 kg</u>		<u>Moderada</u>	<u>18</u>	<u>12 (25)</u>	<u>6</u>	<u>7 (24)</u>
		<u>Grave</u>	<u>6</u>	<u>3 (26)</u>	<u>6</u>	<u>25 (25)</u>
<u>Niñez temprana</u>	<u>Normal</u>					
			<u>39</u>	<u>24 (25)</u>	<u>3</u>	<u>2 (22)</u>
<u>años</u>		<u>Leve</u>	<u>19</u>	<u>11 (25)</u>	<u>3</u>	<u>4 (23)</u>
		^a	<u>12</u>	<u>6 (25)</u>	<u>3</u>	<u>7 (24)</u>
			<u>4</u>	<u>2 (25)</u>	<u>3</u>	<u>28 (26)</u>

CV: coeficiente de variación

Genero:

No se observaron diferencia de genero

Raza

CV: coeficiente de variación

Genero:

No se observaron diferencia de genero

Raza

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 y 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.

6.3. 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.

7. Particularidades farmacéuticas

7.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico

Hidróxido de sodio

Agua para inyectables

7.2. Incompatibilidades

No aplica

7.3. Almacenamiento

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

7.4. Naturaleza y contenido del recipiente

Inyección de sugammadex 200 mg/2 mL y 500 mg/2 mL: Vial para inyección de un solo uso de vidrio Tipo I cerrado con un tapón de goma de clorobutilo gris. El cierre de goma se mantiene en su posición en el vial de vidrio mediante una tapa de aluminio enrollable con un sello "flip-off". El tapón de goma del vial no contiene látex.

7.5. Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Sugammadex puede inyectarse 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 perfusión debe enjuagarse adecuadamente (p. Ej., Con cloruro de sodio al 0,9%) entre la administración de Sugammadex y otros medicamentos.

Uso en la población pediátrica

Para pacientes pediátricos, sugammadex se puede diluir con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) a una concentración de 10 mg/mL.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse.



Q.F. Alex Patriolo Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Responsable Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA