

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).
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 clínica evidencia. (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 (≥ 1/100 a <1/10) o muy comunes (≥ 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 hemodilísis 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 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 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 mcg/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	Agente bloqueante neuromuscular
	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 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 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 reversión 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 succinilo lina 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) ≥ 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 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:

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.

Carra:

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 ambiente 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 ultima 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,
CÓMPROMETIDOS CON TU SALUD Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina.

TINTA AZUL
NO VA
IMPRESA

Color:	Negro	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Resolución:
Medida:	370x320 mm				
Formato:	28	Fecha:/...../.....	Fecha:/...../.....	Fecha:/...../.....	