

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### REBRIVE

### SOLUCIÓN INYECTABLE

200 mg/2 mL

(SUGAMMADEX)

#### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con solución inyectable contiene:

Sugammadex 200 mg

Excipientes c.s.: ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Cada 217,56 mg de sugammadex sódico equivalen a 200,00 mg de sugammadex.

#### FARMACOLOGÍA

##### Propiedades Farmacodinámicas

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

**Mecanismo de acción:** el sugammadex es una gamma-ciclodextrina modificada, un agente de reversión del bloqueo neuromuscular selectivo.

Forma un complejo con los agentes bloqueadores neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y reduce la cantidad de este agente disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto resulta reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

**Efectos farmacodinámicos:** el sugammadex se administró en dosis que oscilaron entre 0,5 mg/kg y 16 mg/kg en estudios de respuesta a la dosis 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 sin dosis de mantenimiento) a diferentes tiempos/profundidades de bloqueo. En estos estudios, hubo una clara relación entre la dosis administrada y su respuesta.

##### Propiedades Farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex unido y no unido al complejo. Parámetros farmacocinéticos como

el aclaramiento y el volumen de distribución son los mismos para el sugammadex unido y no unido al complejo en individuos anestesiados.

**Distribución:** el volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es aproximadamente de 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (según un análisis farmacocinética convencional no compartimental).

El sugammadex y el complejo sugammadex y rocuronio no se unen a proteínas plasmáticas ni a eritrocitos como se muestra *in vitro* utilizando plasma humano masculino y sangre completa. Sugammadex presenta cinética lineal en la variación de dosis de 1 a 16 mg/kg cuando se administra por vía intravenosa en dosis en bolo.

**Metabolismo:** en estudios preclínicos y clínicos, no se detectaron metabolitos de sugammadex y solo se observó la excreción renal del medicamento inalterada como vía de eliminación.

**Eliminación:** en pacientes adultos anestesiados con función renal normal, la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del sugammadex es de aproximadamente 2 horas y el aclaramiento plasmático estimado es de aproximadamente 88 mL/min. Un estudio del balance de masas demostró que > 90% de la dosis se excretó en 24 horas.

De la dosis administrada, el 96% se excretó en la orina, una cantidad de la cual al menos el 95% podría atribuirse a sugammadex sin cambios. La excreción a través de las heces o el aire exhalado fue inferior al 0,02% de la dosis administrada. La administración de sugammadex a voluntarios sanos resultó en un aumento de la eliminación renal de rocuronio en forma de complejo.

## **Farmacocinética en poblaciones especiales**

### **Deficiencia renal y edad**

En un estudio farmacocinético que comparó pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes con función renal normal, los niveles plasmáticos de sugammadex fueron similares durante la primera hora después de la dosis y, a partir de entonces, disminuyeron más rápidamente en el grupo de control.

La exposición total al sugammadex se prolongó, lo que provocó 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 administración en pacientes con insuficiencia renal grave. Los parámetros farmacocinéticos previstos de sugammadex por grupo de edad y función renal basados en modelos compartimentales se presentan a continuación:

En un segundo estudio que comparó a personas con insuficiencia renal moderada o grave con personas con función renal normal, el aclaramiento de sugammadex disminuyó progresivamente y  $t_{1/2}$  fue progresivamente prolongado, con disminución de la función renal. La exposición fue 2 y 5 veces mayor en individuos con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente.

Las concentraciones de sugammadex ya no fueron detectables 7 días después de la dosis en sujetos con insuficiencia renal grave.

Se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de sugammadex estratificados por edad y función renal. mostrado abajo:

Características de los pacientes seleccionados				Parámetros PK promedio esperados (CV *%)		
Datos demográficos	Función renal Aclaramiento de creatinina (mL/min)			Aclaramiento (mL/min)	Volumen de distribución en estado estable (L)	Vida media de eliminación (h)
Adultos	Normal		100	88 (22)	12	2 (21)
40 años	Comprometido	Ligero	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Moderada	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (24)
Personas mayores	Normal		80	75 (23)	12	2 (21)
75 años	Comprometido	Ligero	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Severo	30	31 (23)	14	6 (23)
			10	9 (22)	14	19 (23)
Adolescente	Normal		95	77 (23)	9	2 (22)
15 años	Comprometido	Ligero	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Moderr	29	27 (22)	10	5 (23)
		Grave	10	8 (21)	11	17 (23)
Niños	Normal		51	37 (22)	4	2 (20)
7 años	Comprometido	Ligero	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Moderr	15	11 (22)	4	5 (22)
		Grave	5	3 (22)	4	20 (25)

\* CV = coeficiente de variación

### Sexo

No hubo diferencias de género.

### Raza

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos en un estudio con individuos sanos japoneses y caucásicos. Los datos limitados no indican diferencias en los parámetros farmacocinética entre afroamericanos o africanos.

### Peso corporal

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

### Datos de seguridad preclínicos

No se han realizado estudios de carcinogenicidad debido al uso previsto de una dosis única de sugammadex y la ausencia de potencial genotóxico. Sugammadex a una dosis de 500 mg/kg/día no comprometió la fertilidad masculina o femenina en ratas, lo que representa exposiciones sistémicas aproximadamente de 6 a 50 veces mayor que la exposición humana a los niveles de dosis recomendados. Además, no se observaron cambios morfológicos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad de 4 semanas en ratas y perros.

Sugammadex no fue teratogénico en ratas ni conejos.

Sugammadex se elimina rápidamente en especies preclínicas, aunque su residuo ha sido visto en los huesos y dientes de ratones jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas jóvenes y maduras demuestran que sugammadex no afecta negativamente el color del diente o la calidad, estructura o estructura ósea metabolismo óseo. El sugammadex no tiene ningún efecto sobre la reparación y remodelación de fracturas óseas.

## RESULTADOS DE EFICACIA

### Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular profundo

En un estudio preliminar, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento con rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, en 1-2 PTC (recuentos post-tetánicos), 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 para la recuperación del cociente T4/T1 0,9 fue el siguiente (Tabla 1):

Tabla 1. Tiempo (en minutos) después de la administración de sugammadex o neostigmina en bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTC), después del rocuronio o vecuronio, para recuperar la relación T4/T1 0,9.

Agente bloqueante neuromuscular	Programa de tratamiento	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 mcg/kg)
<b>Rocuronio</b>		
n	37	37
Promedio (minutos)	2,7	49,0
Variación	1,2-16,1	13,3-145,7
<b>Vecuronio</b>		
n	47	36
Promedio (minutos)	3,3	49,9
Variación	1,4-68,4	46,0-312,7

### Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado

En otro estudio preliminar, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento con rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, en la reaparición

de T2, fueron administrados en orden aleatorio 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina. El tiempo desde del inicio de la administración de sugammadex o neostigmina para la recuperación de la relación T4/T1 0.9 fue el siguiente (Tabla 2):

Tabla 2. Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en reaparición de T2, después de una dosis de rocuronio o vecuronio, para recuperar la relación T4/T1 0,9.

Agente bloqueante neuromuscular	Programa de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 mcg/kg)
<b>Rocuronio</b>		
n	48	48
Promedio (minutos)	1,4	17,6
Variación	0,9-5,4	3,7-106,9
<b>Vecuronio</b>		
n	48	45
Promedio (minutos)	2,1	18,9
Variación	1,2-64,2	2,9-76,2

Se comparó la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio proporcionado por sugammadex con reversión del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio proporcionado por la neostigmina. En la reaparición de T2 se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina.

El sugammadex proporcionó una reversión más rápida del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio proporcionado por neostigmina (Tabla 3).

Tabla 3. Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en reaparición de T2, después de una dosis de rocuronio o cisatracurio, para recuperar la relación T4/T1 0,9.

Agente bloqueante neuromuscular	Programa de tratamiento	
	Rocuronio y Sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurio y neostigmina (50 mcg/kg)
n	34	39
Promedio (minutos)	1,9	7,2
Variación	0,7-6,4	4,2-28,2

### Reversión inmediata

El tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina (1 mg/kg) se comparó con la recuperación inducida por sugammadex (16 mg/kg, 3 minutos después) del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (1,2 mg/kg). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Tiempo (en minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina para la recuperación de T1 10%.

Agente bloqueante neuromuscular	Programa de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Cisatracurio y neostigmina (1 mg/kg)
n	55	55
Promedio (minutos)	4,2	7,1
Variación	3,5-7,7	3,7-10,5

En un análisis de datos agrupados, los siguientes tiempos de recuperación para 16 mg/kg de sugammadex después de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio (Tabla 5):

Tabla 5. Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex en 3 minutos después rocuronio para recuperar la relación T4/T1 0,9, 0,8 o 0,7.

n	T4/T1 de 0,9	T4/T1 de 0,8	T4/T1 de 0,7
	65	65	65
Promedio (minutos)	1,5	1,3	1,1
Variación	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 de la inducción del bloqueo por rocuronio en 1-2 PTC (4 mg/kg; n = 68); en el otro, se administró sugammadex ante la reaparición de T2 (2 mg/kg; n = 30). La recuperación del bloqueo neuromuscular fue modestamente más prolongada para los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con pacientes sin insuficiencia renal.

No se ha informado de bloqueo neuromuscular residual o recurrente en pacientes con alteración insuficiencia renal grave en estos estudios.

### Efectos sobre el intervalo QTc

En tres estudios clínicos específicos (n = 287), sugammadex solo, en combinación con rocuronio o vecuronio y en combinación con propofol o sevoflurano no se asoció con la prolongación de QT/QTc clínicamente relevante. Los resultados del ECG integrado y los eventos adversos de los estudios de fase 2-3 respaldan esta conclusión.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa

**USO ADULTO Y PEDIÁTRICO MAYORES DE 2 AÑOS****CLASIFICACIÓN**

Antídoto

**CLASIFICACIÓN ATC**

V03AB35

**INDICACIONES**

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes (mayores de 2 años hasta los 18 años) para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

**DOSIFICACIÓN**

Sugammadex solo debe ser administrado por un anestesiólogo o bajo su supervisión. Se recomienda 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.

Adultos

**Reversión de rutina**

Se recomienda la dosis de 4 mg/kg de sugammadex cuando la recuperación alcanza al menos 1-2 recuentos post-tetánicos (PTC) después de un bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para recuperación de la relación T4/T1 0.9 es de aproximadamente 3 minutos.

Se recomienda la dosis de 2 mg/kg de sugammadex cuando se produce una recuperación espontánea hasta al menos la reaparición de T2 después del bloqueo inducido por rocuronio o

vecuronio. El tiempo medio para la recuperación de la relación T4/T1 0,9 son aproximadamente 2 minutos.

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina resultará en un tiempo promedio ligeramente mayor para la recuperación de la relación T4/T1 de 0,9 de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio.

### **Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio**

Si existe una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, la dosis recomendada es 16 mg/kg de sugammadex.

Administración de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio da como resultado un tiempo medio de recuperación de la relación T4/T1 0,9 de aproximadamente 1,5 minuto.

No hay datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex para reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.

### **Re-administración de sugammadex**

En la situación excepcional de recurrencia del bloqueo neuromuscular postquirúrgico de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda repetir la administración a una dosis de 4 mg/kg. Después de una segunda dosis de sugammadex, el paciente debe ser monitoreado de cerca para asegurar el retorno sostenido de la función neuromuscular.

### **Re-administración de rocuronio o vecuronio después de sugammadex**

Para el tiempo de espera para la re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver advertencias y precauciones.

### **Información adicional para poblaciones especiales Insuficiencia renal**

Insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  y  $<80$  mL/min): recomendaciones posológicas son los mismos que los descritos para adultos sin insuficiencia renal.

El uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave [incluidos los pacientes que requieren diálisis (aclaramiento de creatinina  $<30$  mL/min)] no se recomienda.

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

### **Pacientes de edad avanzada**

Después de la administración de sugammadex en la reaparición de T2 después del bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio de recuperación de la relación T4/T1 para 0,9 en adultos (18 a 64 años) fue de 2,2 minutos, en pacientes ancianos (65 a 74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. A pesar de que los tiempos de recuperación en los



ancianos tienden a ser más largos, las mismas dosis que en los adultos jóvenes se recomiendan para pacientes de edad avanzada.

#### **Pacientes obesos**

En pacientes obesos, la dosis de sugammadex debe basarse en el peso real del paciente. La misma debe seguir las recomendaciones de dosificación para adultos.

#### **Insuficiencia hepática**

Dado que el sugammadex se excreta principalmente por los riñones, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con daño hepático. Se debe tener precaución al considerar el uso de sugammadex en pacientes con enfermedad hepática grave o cuando la insuficiencia hepática se acompaña de coagulopatía.

#### **Pacientes pediátricos**

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

#### **Niños y adolescentes (de 2 a 17 años)**

Para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T2 en niños y adolescentes (2 a 17 años) se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex. Otras situaciones de reversión de rutina no se han investigado y, por lo tanto, no se recomiendan hasta que se disponga de datos. La reversión inmediata en niños y adolescentes no se ha investigado y, por lo tanto, no se recomienda hasta más información. Sugammadex a una concentración de 100 mg/mL se puede diluir a 10 mg/mL para aumentar la precisión de la dosificación en pacientes pediátricos.

#### **Recién nacidos y lactantes**

Existe una experiencia limitada con el uso de sugammadex en lactantes (de 30 días a 2 años) y su uso en recién nacidos a término (menos de 30 días) no se registró. Por lo tanto, el uso de Sugammadex en recién nacidos y lactantes a término no recomendado hasta que haya más información disponible.

#### **Método de administración**

Sugammadex debe administrarse por vía intravenosa como una única inyección en bolo. La inyección en bolo debe ser rápida, en 10 segundos, directamente en una vena o en un catéter intravenoso ya instalado. En los estudios clínicos, sugammadex solo se administró como una única inyección en bolo.

#### **Incompatibilidades**

Sugammadex no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en el siguiente extracto "Precauciones especiales de eliminación y otras formas de uso". Se observó incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

### Precauciones especiales de eliminación y otras formas de uso

Sugammadex se puede administrar mediante perfusión intravenosa a través de un catéter, con los siguientes soluciones intravenosas con solución intravenosa de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

La vía de perfusión debe lavarse correctamente entre las administraciones de sugammadex y la de otros medicamentos.

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

Cualquier producto no utilizado debe eliminarse de acuerdo con la rutina del hospital.

### EFFECTOS ADVERSOS

La seguridad de sugammadex se evaluó en 3519 individuos únicos en una base de datos de seguridad de estudios de fase 1-3 agrupados.

En los subgrupos de estudios clínicos controlados con placebo, en los que los sujetos recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1078 personas expuestas a sugammadex versus 544 a placebo). Los siguientes eventos adversos ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los sujetos tratados con sugammadex y fueron al menos dos veces más frecuentes en comparación con placebo:

### Porcentaje de personas expuestas que reciben anestesia y/o agente bloqueador neuromuscular con incidencia de reacciones adversas $\geq 2\%$ y al menos dos veces más frecuentes en comparación con placebo en estudios agrupados de fase 1-3 controlados con placebo

Clasificación por sistema corporal	Reacción adversa (término preferido)	<b>Sugammadex</b>	<b>Placebo</b>
		<b>(n = 1.078)</b>	<b>(n = 544)</b>
		%	%
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento.	Complicación de la vía aérea debido a la anestesia	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión en el procedimiento.	3	2
	Complicación del procedimiento	2	1

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	5	2
---	-----	---	---

En los estudios clínicos, los términos informados por los investigadores con respecto a las complicaciones de la anestesia o cirugía se agruparon en las siguientes categorías de eventos adversos e incluyeron:

**Complicación de las vías respiratorias por anestesia:**

Las complicaciones de las vías respiratorias debido a la anestesia incluyeron resistencia del tubo endotraqueal, tos, resistencia leve, despertar durante la cirugía, toser durante un procedimiento anestésico o cirugía, o respiración corta (respiración del paciente, procedimiento relacionado con la anestesia).

**Complicación anestésica:**

Las complicaciones anestésicas, indicativas de restauración de la función neuromuscular, incluyeron el movimiento de una extremidad o cuerpo o tos durante un procedimiento anestésico o cirugía, muecas o succión por sonda endotraqueal.

**Complicación del procedimiento:**

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

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Recurrencia del bloqueo neuromuscular: en estudios clínicos con individuos tratados con rocuronio o vecuronio en el que se administró sugammadex utilizando una dosis marcada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (n = 2.022), se observó una incidencia del 0,20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular basado en monitorización neuromuscular o evidencia clínica.

Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos: Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios. En estudios clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones no se han notificado con frecuencia y la frecuencia de los informes posteriores a la comercialización se desconoce.

Estas reacciones van desde reacciones cutáneas aisladas hasta reacciones sistémicas graves (por ejemplo, anafilaxia y shock anafiláctico) y se produjo en pacientes sin exposición previa al sugammadex.

Los síntomas asociados con estas reacciones pueden incluir: enrojecimiento, urticaria, erupción eritematosa, hipotensión (grave), taquicardia e hinchazón de la lengua y la faringe, broncoespasmo y episodios pulmonares obstructivos. Reacciones de hipersensibilidad severa puede ser fatal.

### **Información sobre voluntarios sanos**

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

En un estudio anterior de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxia, todos después de sugammadex. 16 mg/kg (incidencia del 2,0%). La reacción adversa más común en voluntarios sanos agrupados fue disgeusia (10%).

### **Bradicardia relevante**

Durante la comercialización, se detectaron casos aislados de bradicardia relevante y bradicardia con paro cardíaco observado unos minutos después de la administración de sugammadex.

### **Información adicional de poblaciones especiales**

#### **Pacientes pulmonares**

En los datos posteriores a la comercialización y en un estudio clínico con pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el broncoespasmo se informó como un posible evento adverso relacionado con el medicamento. Como todo paciente con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debe estar alerta a la posible aparición de broncoespasmo.

#### **Población pediátrica**

Los datos limitados sugieren que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos

### **CONTRAINDICACIONES**

Este medicamento está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad al componente activo o a alguno de los excipientes de la fórmula del producto.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Monitorización de la función respiratoria durante la recuperación.**

El soporte ventilatorio para los pacientes es obligatorio hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada después de reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa. Los medicamentos utilizados en los períodos peri y postquirúrgico pueden deprimir la función respiratoria y, por lo tanto, apoyar aún puede ser necesaria ventilación. Si ocurre una recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se debe proporcionar una ventilación adecuada.

### **Efectos sobre la hemostasia**

En un estudio en voluntarios, dosis de sugammadex de 4 mg/kg y 16 mg/kg produjeron prolongaciones promedias máximas de aPTT de 17 y 22%, respectivamente, y de TP (RNI) en 11 y 22%, respectivamente. Estas las prolongaciones medias limitadas de aPTT y PT (INR) fueron de corta duración. Basado en bases de datos clínicas (n = 3519), no hubo un efecto clínicamente relevante de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones hemorrágicas en el período peri o postquirúrgico.

En un estudio específico realizado en 1.184 pacientes quirúrgicos que fueron tratados simultáneamente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en aPTT y PT (INR) asociados con sugammadex 4 mg/kg, que no representó un mayor riesgo de hemorragia con sugammadex en comparación con el tratamiento utilizado.

En experimentos in vitro, se observó una prolongación adicional de aPTT y PT con sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán. Teniendo en cuenta el carácter transitorio de la prolongación limitada de aPTT y PT causada sugammadex solo inmediatamente después de estos anticoagulantes, es poco probable que sugammadex tenga un mayor riesgo de hemorragia.

Dado que el riesgo de hemorragia no se ha estudiado de forma sistemática con dosis de sugammadex superiores a 4 mg/kg, los parámetros de coagulación deben controlarse cuidadosamente de acuerdo con la práctica clínica de rutina en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que usan anticoagulantes que reciben una dosis 16 mg/kg de sugammadex.

### **Recurrencia del bloqueo neuromuscular**

En estudios clínicos con individuos tratados con rocuronio o vecuronio en los que se administró sugammadex administrado usando una dosis marcada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (n = 2022), se observó una incidencia de 0,20% de recurrencia del bloqueo neuromuscular, según el seguimiento evidencia neuromuscular o clínica. El uso de dosis inferiores a las recomendadas puede provocar un aumento de riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y, por lo tanto, no se recomienda.

**Tiempo de espera para la re-administración de bloqueantes neuromusculares tras reversión con sugammadex:**

Re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión (hasta 4 mg/kg de sugammadex):

<b>Tiempo mínimo de espera</b>	<b>ABNM y dosis a administrar</b>
5 minutos	Rocuronio 1,2 mg/kg
4 horas	Rocuronio 0,6 mg/kg o 0,1 mg/kg de

Cuando se administra rocuronio 1,2 mg/kg dentro de los 30 minutos posteriores a la reversión con sugammadex, la aparición de bloqueo neuromuscular puede retrasarse hasta aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular se puede acortar a aproximadamente 15 minutos.

Basado en el modelo farmacocinético, el tiempo de espera recomendado en pacientes con alteración insuficiencia renal leve o moderada para reutilizar 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 período 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 reversión inmediata (16 mg/kg de sugammadex): Para casos muy raras veces cuando esto pueda ser necesario, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes de que haya transcurrido el tiempo de espera recomendado, agente bloqueante neuromuscular no esteroideo. El inicio de la acción de un agente bloqueante neuromuscular. la despolarización puede ser más lenta de lo esperado debido a una fracción sustancial de receptores nicotínicos uniones que aún pueden estar ocupadas 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.

### **Interacciones debidas al efecto prolongado de rocuronio o vecuronio**

Cuando se utilizan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el período postquirúrgico, atención especial a la posibilidad de recurrencia del bloqueo neuromuscular. Consulte las instrucciones para rocuronio y vecuronio para comprobar la lista de medicamentos específicos que mejoran el bloqueo neuromuscular. En caso recurrencia del bloqueo neuromuscular, el paciente puede necesitar ventilación mecánica y re-administración de sugammadex.

- Capturar interacciones:

Debido a la administración de sugammadex, ciertos medicamentos pueden volverse menos efectivos debido a disminución de las concentraciones plasmáticas (libres).

Cuando se observan estas situaciones, se advierte que el médico debe considerar la re-administración del medicamento, administración de un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente de una clase química diferente) y/o la adopción de intervenciones no farmacológicas apropiadas.

- Interacciones de desplazamiento:

Debido a la administración de ciertos medicamentos después del sugammadex, teóricamente, rocuronio o vecuronio se puede desplazar del sugammadex. Actualmente, solo las interacciones de desplazamiento por pocos medicamentos (toremifeno y ácido fusídico). En consecuencia, 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 ser detenido si es una infusión. En situaciones en las que se anticipan posibles interacciones de desplazamiento, 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 se produce dentro de las 7,5 horas después de la administración de sugammadex.

### **Anestesia leve**

Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente a la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, En ocasiones se observaron signos de anestesia leve (movimientos, tos, muecas y succión del tubo traqueal).

Si el bloqueo neuromuscular se revierte mientras continúa la anestesia, dosis adicionales de anestésico y/o los opioides deben administrarse según esté clínicamente indicado.

### **Bradicardia relevante**

En raras ocasiones, se ha observado bradicardia relevante minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. Casos aislados de bradicardia con paro cardíaco fueron reportados. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Tratamiento con agentes anticolinérgicos como atropina, si se observa bradicardia clínicamente relevante.

### **Insuficiencia hepática**

El sugammadex no se metaboliza ni se excreta por el hígado; por lo tanto, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben recibir tratamiento con más cautela. En el caso de que la insuficiencia hepática se acompañe de coagulopatía, debe consultar información sobre el efecto sobre la hemostasia.

### **Uso en unidades de cuidados intensivos**

No se han realizado investigaciones sobre el uso de sugammadex en pacientes que reciben rocuronio o vecuronio en unidades de cuidados intensivos.

**Utilizar para revertir los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares distintos del rocuronio y el vecuronio.** El sugammadex no debe usarse para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares no esteroideos, como compuestos de succinilcolina o bencilisoquinolina.

El sugammadex no debe usarse para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares esteroideos distintos del rocuronio o el vecuronio, ya que no se dispone de datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Hay datos limitados disponibles sobre el bloqueo de la reversión inducida por pancuronio, pero es aconsejable no utilizar sugammadex en esta situación.

### **Retraso de recuperación**

Condiciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, como enfermedades cardiovasculares, vejez o estado edematoso (p. ej., Insuficiencia hepática grave) puede estar asociado con tiempos de recuperación más largos.

### **Hipersensibilidad a las drogas**

Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias.

### **Pacientes con dieta baja en sodio**

Cada mL de solución contiene 9,7 mg de sodio. La dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente libre de sodio. Si es necesario administrar más de 2,4 mL de solución, esto debe tenerse en cuenta para pacientes con una dieta baja en sodio.

**Este medicamento no debe ser usado por mujeres embarazadas sin el consejo médico o del dentista.**

No hay datos clínicos sobre mujeres embarazadas expuestas a sugammadex. Los estudios en animales no han indicado efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se recomienda precaución al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

### **Lactancia**

No se sabe si sugammadex se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que sugammadex se excreta en la leche. La absorción oral de ciclodextrinas en general es baja y no hay efectos sobre el lactante después de la administración de una dosis única a la madre durante la lactancia. El sugammadex se puede utilizar durante la lactancia, sin embargo, se recomienda precaución en esta administración.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

El sugammadex no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.



## INTERACCIONES

La presente información se basó en la afinidad de unión entre el sugammadex y otros medicamentos, experimentos no clínicos, estudios clínicos y simulaciones utilizando un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los agentes bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre agentes bloqueadores neuromusculares y sugammadex. Según estos datos, no se esperan interacciones farmacodinámicas clínicamente relevantes con otros medicamentos, excepto los siguientes:

Para toremifeno y ácido fusídico, no se pueden excluir interacciones de desplazamiento (no se espera interacciones de captura clínicamente relevantes).

Para los anticonceptivos hormonales, no se puede excluir la interacción por captura clínicamente relevante (no se interacciones esperadas por desplazamiento).

### Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de sugammadex

- **Toremifeno:** para el toremifeno, que tiene una afinidad relativamente alta por sugammadex y porque pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente altas, algún desplazamiento del vecuronio o complejo de rocuronio con sugammadex. La recuperación de la relación T4/T1 0.9 podría, por lo tanto, se pospondrá en pacientes que reciban toremifeno el mismo día de la cirugía.

- **Administración intravenosa de ácido fusídico:** el uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede causar algún retraso en la recuperación de la relación T4/T1 0,9. Sin embargo, no se espera una recurrencia del bloqueo neuromuscular en la fase postoperatoria, ya que la velocidad de infusión de ácido fusídico ocurre durante un período de varias horas y los niveles en sangre se acumulan durante 2-3 días.

### Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de otros medicamentos.

- **Anticonceptivos hormonales:** Se encontró que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestágeno podría conducir a una disminución en la exposición al progestágeno (34% de BSA) similar a la observada cuando se administra una dosis diaria de un anticonceptivo oral después de 12 horas, lo que podría causar una reducción en su eficacia. Para los estrógenos, se espera un efecto menor. Por tanto, la administración de una dosis de sugammadex se considera equivalente a una dosis diaria olvidada de anticonceptivos esteroides orales (combinados o solo con progestágeno). Si el anticonceptivo oral se toma en el mismo día en que se administra sugammadex, se recomienda consultar el prospecto de los anticonceptivos orales con respecto a las dosis olvidadas y las medidas a tomar.

- **Anticonceptivos hormonales no orales:** en este caso, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los siguientes 7 días y verifique las advertencias en el prospecto del producto.

### Interferencia en pruebas de laboratorio

En general, sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción de progesterona sérica. Esta interferencia se observa con una concentración plasmática de sugammadex de 100 mcg/mL.

### **Interacciones en pacientes pediátricos**

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas en pacientes pediátricos. Sin embargo, tenga en cuenta las interacciones mencionadas para los adultos, así como las advertencias.

### **SOBREDOSIS**

En estudios clínicos, se ha notificado un caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg, sin efecto secundario significativo.

En un estudio de tolerancia en humanos, sugammadex fue bien tolerado en dosis de hasta 96 mg/kg. No se han informado eventos adversos graves relacionados con la dosis.

Sugammadex se puede eliminar mediante hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de flujo bajo. Según los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de sugammadex se reducen con un filtro de alto flujo aproximadamente al 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

### **CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a no más de 30°C.

Es estable por 48 horas almacenado entre 15-30 °C, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas, con solución de cloruro de sodio 0,9%.

Es estable por 48 horas almacenado entre 2 - 8°C, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas, con solución de cloruro de sodio 0,9%.

Sugammadex es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla.

**Antes de usar, observe la apariencia del medicamento.**

**Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.**