



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SUGAMMADEX

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Todos los demás productos terapéuticos. Antídotos.  
**Código ATC:** V03AB35.

### 3.1. Farmacodinamia

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes (Selective relaxant binding agent). Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Sugammadex se ha administrado en dosis desde 0,5 mg/kg a 16 mg/kg en estudios de dosis-respuesta del 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 el bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con y sin dosis de mantenimiento), a diferentes puntos temporales/profundidad del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

### 3.2. Farmacocinética

#### **Absorción**

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex no complejadas y las sí complejadas. Se espera que parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento y el volumen de distribución sean los mismos para el sugammadex no complejado y el complejado en pacientes anestesiados.

#### **Distribución**

El volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es de 11 a 14 litros aproximadamente en pacientes adultos con función renal normal (basado en un análisis farmacocinético convencional, no compartimental). Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, tal como se demostró *in vitro* utilizando plasma y sangre total de



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

humanos varones. Sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosificación de 1 a 16 mg/kg, cuando se administra por vía intravenosa en bolus.

## **Biotransformación**

En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos de sugammadex y la única vía de eliminación observada fue la excreción renal del producto inalterado.

## **Eliminación**

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal, la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del sugammadex es de 2 horas aproximadamente, y el aclaramiento plasmático estimado es de 88 mL/min aproximadamente. Un estudio de balance de masas, demostró que > 90% de la dosis se excretaba antes de 24 horas. El 96% de la dosis fue excretado en orina, del que al menos, un 95% era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue del 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos produjo un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

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

Sugammadex se elimina rápidamente en especies de animales en los estudios preclínicos, aunque se observó sugammadex residual en el tejido óseo y dental de ratas jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas, jóvenes y maduras demuestran que sugammadex no afecta negativamente al color de los dientes, ni a la calidad del hueso, ni a la estructura ósea, ni al metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos sobre la reparación de fracturas ni en la remodelación del hueso

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

Adultos y pacientes en edad avanzada: La dosis debe ser individualizada según el nivel y la profundidad del bloqueo a revertir, así como la rapidez con la cual se desea la reversión: 2 a 16 mg/kg IV.

Se debe administrar por vía intravenosa en una única inyección en bolus. La inyección en bolus debe administrarse rápidamente, en un intervalo de 10 segundos directamente en una vía intravenosa preexistente.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo pacientes que requieren diálisis (ClCr < 30 mL/min).

Ensayos en pacientes con insuficiencia renal grave no han proporcionado información de seguridad suficiente para apoyar el uso de sugammadex en estos pacientes.

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

### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia hepática acompañada de coagulopatía.

Insuficiencia hepática de leve a moderada: no se requieren ajustes de dosis porque Sugammadex se elimina principalmente por vía renal.

### Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)

Tras la administración de sugammadex cuando reaparece el T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para recuperar la ratio T4/T1 a 0,9 en adultos (18 - 64 años) fue 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65 - 74 años) fue 2,6 minutos y en adultos ancianos (a partir de 75 años) fue de 3,6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, se deben seguir la mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para adultos.

### Edad pediátrica ( $\leq$ 18 años)

Los datos en población pediátrica son limitados (sólo se ha realizado un estudio para estudiar la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición del T2).

No se ha investigado la utilización de este medicamento en otras situaciones de reversión de rutina y, por tanto, no se recomienda hasta que se disponga de más datos.

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

### Pacientes obesos

En pacientes obesos, incluidos pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>), la dosis de sugammadex se debe basar en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para los adultos.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en una única inyección en bolus.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La inyección en bolus se debe administrar rápidamente, en un intervalo de 10 segundos, en una vía intravenosa preexistente. En los ensayos clínicos, sugammadex sólo se ha administrado en forma de inyección única en bolus.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Tos.

### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes: Complicación de las vías respiratorias por anestesia, complicaciones de la anestesia, hipotensión por procedimiento terapéutico, complicación de una intervención.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones que afectan potencialmente a la eficacia de sugammadex (interacciones por desplazamiento):

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con sugammadex, puede producir un desplazamiento del rocuronio o el vecuronio del complejo de sugammadex y, en consecuencia, se puede observar una reaparición del



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

bloqueo neuromuscular. En esta situación, se debe administrar al paciente ventilación mecánica. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento si se administra por perfusión. En situaciones en las que se puedan anticipar interacciones potenciales por desplazamiento por la administración parenteral de otro medicamento en un periodo de 7,5 horas tras la administración de sugammadex, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar los signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (hasta 15 minutos aproximadamente).

En el caso de la administración concomitante con toremifeno, que posee una afinidad de unión relativamente alta por el sugammadex y para el cual pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, se puede producir cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo con sugammadex. Los médicos deben de ser conscientes de que la recuperación de la ratio T4/T1 a 0,9 se puede por tanto retrasar en pacientes que han recibido toremifeno en el mismo día de la intervención quirúrgica.

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la ratio T4/T1 a 0,9. No se espera reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase posoperatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan más de 2 - 3 días.

### **Interacciones que afectan potencialmente a la eficacia de otros medicamentos (interacciones de la captura):**

La administración de sugammadex puede producir la disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) de ciertos medicamentos, por lo que la eficacia de los mismos puede disminuir. Si se observa esta situación, el médico deberá considerar volver a administrar el mismo medicamento, administrar un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente que pertenezca a una clase química distinta) y/o aplicar las intervenciones no farmacológicas que sean necesarias.

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34% de la AUC), similar a la disminución que se observa si una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con

12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto, la administración de una dosis en bolus de sugammadex se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo oral (ya sea combinado o con sólo progestágeno). Si el sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral se debe referir a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de anticonceptivos hormonales no orales, la paciente debe utilizar un anticonceptivo complementario no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

## **Interacciones debidas a la duración prolongada del efecto de rocuronio o vecuronio:**

Si se utilizan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el periodo posoperatorio, se debe prestar una especial atención a la posibilidad de que se produzca una reaparición del bloqueo neuromuscular. Ver los prospectos de rocuronio o vecuronio en los que se proporciona una lista de los medicamentos concretos que potencian el bloqueo neuromuscular. En caso de reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y repetición de la dosis de sugammadex.

## **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

En general sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción de la determinación de la progesterona en suero. Se observa interferencia con esta prueba a concentraciones de 100 microgramos/mL de sugammadex en plasma (nivel máximo de plasma tras 8 mg/kg de inyección en bolus).

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/kg y de 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del aPTT en un 17 y un 22%, respectivamente, y del PT (INR) en un 11 y 22%, respectivamente. Estas prolongaciones medias en la aPTT y PT (INR) fueron de corta duración ( $\leq 30$  minutos).

En experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada [aPTT] y del tiempo de protrombina [PT]) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

Este producto solo deber ser administrado por un médico anesthesiologo. Debe realizarse una técnica apropiada de monitoreo neuromuscular para verificar la recuperación del bloqueo neuromuscular.

Es obligatorio aplicar ventilación mecánica a los pacientes hasta que se recupere la respiración espontánea de forma adecuada tras la reversión del bloqueo neuromuscular.

Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular fuera completo, el resto de los medicamentos que se utilizan en el período pre y postoperatorio podrían deprimir la



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

función respiratoria, por lo que pudiera ser necesaria la aplicación de ventilación mecánica.

Para prevenir la reaparición del bloqueo deben utilizarse las dosis recomendadas para reversión de rutina o inmediata.

### No se puede descartar un incremento del riesgo de hemorragias en pacientes:

Con deficiencias hereditarias de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K.

Con coagulopatías preexistentes.

Tratados con derivados cumarínicos y con un factor INR por encima de 3,5.

Que utilicen anticoagulantes y que reciban una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Si existe necesidad médica de administrar sugammadex a estos pacientes, el anesthesiólogo decidirá si los beneficios superan el posible riesgo de complicaciones hemorrágicas, teniendo en consideración los antecedentes de episodios hemorrágicos de los pacientes y el tipo de cirugía programada. Se recomienda controlar la hemostasia y los parámetros de coagulación si se administra sugammadex a estos pacientes.

Realizar monitoreo de PT y PTT.

Si se requiere la re-administración de agentes bloqueadores neuromusculares, antes de las 24 horas de administrado el sugammadex, se debe utilizar un bloqueador neuromuscular no esteroide.

Precaución en pacientes con enfermedad renal crónica moderada. No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren diálisis

Sugammadex no se metaboliza ni se elimina por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave se deben tratar con gran precaución. En caso de que la insuficiencia hepática se acompañe de coagulopatía ver la información del efecto sobre la hemostasia.

En casos raros, se ha observado bradicardia acusada pocos minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. En ocasiones, la bradicardia puede producir una parada cardíaca. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para evitar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si se observa bradicardia clínicamente significativa, se debe administrar un tratamiento con anti-colinérgicos, tal como atropina.

Retraso de la recuperación: Situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tal como cardiopatías, edad avanzada o estados edematosos (por ejemplo, insuficiencia hepática grave), se pueden asociar con tiempos de recuperación más prolongados.

No mezclar en la misma jeringa con otros agentes.

## 8.2. Embarazo

No existen datos clínicos sobre la exposición de embarazadas a sugammadex. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo posnatal. Se debe actuar con precaución cuando se administre sugammadex a mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna humana. En estudios en animales se ha observado que sugammadex se excreta en la leche materna. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 8.4. Fertilidad

No se han investigado los efectos de sugammadex en la fertilidad humana. Estudios en animales para evaluar la fertilidad no muestran efectos nocivos.

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

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

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Durante los ensayos clínicos, se notificó un caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin que se produjera ninguna reacción adversa significativa. En estudios de tolerancia en humanos sugammadex se administró en dosis de hasta 96 mg/kg. No se notificaron reacciones adversas relacionadas con la dosis ni reacciones adversas graves.

### 10.2. Tratamiento

Sugammadex se puede eliminar mediante hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Los ensayos clínicos indican que las concentraciones de sugammadex en el plasma se reducen hasta en un 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo 2023