

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sugammadex Aspen 100 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene sugammadex sódico equivalente a 100 mg de sugammadex.

Cada vial de 2 ml contiene sugammadex sódico equivalente a 200 mg de sugammadex.

Cada vial de 5 ml contiene sugammadex sódico equivalente a 500 mg de sugammadex.

Excipiente con efecto conocido

La cantidad total de sodio en cada ml es de hasta 9,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente y de incolora a ligeramente amarilla/marrón libre de partículas visibles.

El pH oscila entre 7 y 8 y la osmolalidad entre 300 y 500 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos.

Para la población pediátrica: solo se recomienda el uso de sugammadex para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio en niños y adolescentes de 2 a 17 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Se recomienda el uso de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular (ver sección 4.4).

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

La dosis recomendada no depende de la pauta posológica de la anestesia aplicada.

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

Adultos

Reversión de rutina:

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1 o 2 recuentos postetánicos (PTC, por sus siglas en inglés) tras el bloqueo inducido por

rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor 3 minutos (ver sección 5.1).

Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición de T_2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor 2 minutos (ver sección 5.1).

Si se utilizan las dosis recomendadas para la reversión de rutina, el tiempo medio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 para rocuronio será ligeramente más rápido en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio (ver sección 5.1).

Reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio:

Si hay una necesidad clínica de reversión inmediata tras la administración de rocuronio, se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Si 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 la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 en un tiempo medio de 1,5 minutos aproximadamente (ver sección 5.1).

No se dispone de datos para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

Readministración de sugammadex:

En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo neuromuscular posoperatorio (ver sección 4.4) después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Después de la segunda dosis de sugammadex, se deberá controlar estrechamente al paciente para comprobar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Readministración de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:

Para tiempos de espera para la readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión con sugammadex, ver sección 4.4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos los pacientes que requieren diálisis [$Cl_{Cr} < 30$ ml/min]) (ver sección 4.4).

Los estudios en pacientes con insuficiencia renal grave no han proporcionado información de seguridad suficiente para apoyar el uso de sugammadex en estos pacientes (ver también sección 5.1).

Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 80 ml/min): las recomendaciones posológicas son las mismas que para los adultos sin insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada:

Tras la administración de sugammadex en la reaparición de T_2 después del bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue de 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 las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para los adultos (ver sección 4.4).

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, incluidos los pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m²), 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.

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 (ver sección 4.4).

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes (2-17 años):

Sugammadex Aspen 100 mg/ml se puede diluir a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis en la población pediátrica (ver sección 6.6).

Reversión de rutina:

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 PTC.

Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio cuando reaparece el T₂ (ver sección 5.1).

Reversión inmediata:

No se ha investigado la reversión inmediata en niños ni adolescentes.

Neonatos y lactantes:

La experiencia con el uso de sugammadex en lactantes (de 30 días a 2 años) es limitada y no se ha estudiado en neonatos (menos de 30 días). No se recomienda el uso de sugammadex en neonatos ni lactantes hasta que se disponga de más datos.

Forma de administración

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en forma de inyección única en bolo. La inyección en bolo se debe administrar rápidamente, en un intervalo de 10 segundos, en una vía intravenosa preexistente (ver sección 6.6).

En los ensayos clínicos, sugammadex solo se ha administrado en forma de inyección única en bolo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como es habitual en la práctica posanestesia tras el bloqueo neuromuscular, se recomienda controlar al paciente en el posoperatorio inmediato para detectar efectos inesperados como, por ejemplo, la reaparición del bloqueo neuromuscular.

Control de la función respiratoria durante la recuperación:

Es obligatorio administrar 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 completa, el resto de los medicamentos que se utilizan en el peri- y posoperatorio pueden disminuir la función respiratoria, por lo que puede seguir siendo necesaria la administración de ventilación mecánica.

Si el bloqueo neuromuscular se vuelve a producir tras la extubación, se debe proporcionar ventilación adecuada.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En los estudios clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex se administró utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular, se observó una incidencia del 0,20 % para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica. El uso de dosis más bajas de las recomendadas puede producir un riesgo mayor de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial, por lo que no se recomienda (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Efecto sobre la hemostasia:

En un estudio en pacientes voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) del 17 % y 22 %, respectivamente, y del cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina [(INR)/TP] del 11 % y 22 %, respectivamente. Estas prolongaciones medias en la TTPa e (INR)TP fueron de corta duración (≤ 30 minutos). Teniendo en cuenta la base de datos clínicos (N=3.519) y un estudio específico de 1.184 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera/cirugía mayor de reemplazo articular, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la incidencia de complicaciones hemorrágicas peri- y posoperatorias con sugammadex 4 mg/kg solo o en combinación con anticoagulantes.

En experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del tiempo de protrombina TP y del TTPa) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán. En pacientes que reciben anticoagulación profiláctica posoperatoria habitual, esta interacción farmacodinámica no es clínicamente relevante. Se debe actuar con precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para una enfermedad preexistente o concomitante.

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 anestesta 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.

Tiempos de espera recomendados para volver a administrar los bloqueantes neuromusculares tras la reversión con sugammadex:

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

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

Tras la readministración de 1,2 mg/kg de rocuronio en los 30 minutos siguientes a la administración de sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular se puede prolongar hasta 4 minutos aproximadamente, y la duración del bloqueo neuromuscular se puede reducir hasta 15 minutos aproximadamente.

Según el modelo farmacocinético (FC), el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la readministración de 0,6 mg/kg de rocuronio o 0,1 mg/kg de vecuronio tras 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.

Readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión inmediata (16 mg/kg de sugammadex): en casos muy raros en los que se pueda requerir, se recomienda un tiempo de espera de 24 horas.

Si se necesitara administrar un bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se debe utilizar un **bloqueante neuromuscular no esteroideo**. El comienzo de un bloqueante neuromuscular despolarizante puede ser más lento de lo esperado debido a que una fracción considerable de los receptores nicotínicos postsinápticos pueden estar ocupados todavía por el bloqueante neuromuscular.

Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren diálisis (ver sección 5.1).

Anestesia superficial:

En los ensayos clínicos, en los casos en los que se revirtió de forma intencionada el bloqueo neuromuscular durante la anestesia, se observaron ocasionalmente signos de anestesia superficial (movimientos, tos, muecas faciales y succión del tubo endotraqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular mientras se continúa con la anestesia, se deben administrar otras dosis de anestésico u opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia acusada:

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 (ver sección 4.8). Se debe supervisar estrechamente a los pacientes para evitar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Si se observa bradicardia clínicamente significativa, se debe administrar un tratamiento con anticolinérgicos (p. ej., atropina).

Insuficiencia hepática:

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 mucha precaución. Si la insuficiencia hepática cursa con coagulopatía, consultar la información del efecto sobre la hemostasia.

Uso en la unidad de cuidados intensivos (UCI):

No se ha investigado sugammadex en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la UCI.

Reversión del bloqueo neuromuscular de otros medicamentos que no sean rocuronio o vecuronio:

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para revertir el bloqueo inducido por bloqueantes neuromusculares **no esteroideos** como, por ejemplo, la succinilcolina o los derivados bencilisoquinolínicos.

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares **esteroideos** que no sean el rocuronio o el vecuronio, ya que no se dispone de datos de eficacia y seguridad en estos casos. Se dispone de datos limitados acerca de la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero no se recomienda utilizar sugammadex en esta situación.

Retraso de la recuperación:

Determinadas situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado como, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares, la edad avanzada (ver sección 4.2 sobre el tiempo de recuperación en pacientes de edad avanzada) o los estados edematosos (p. ej., la insuficiencia hepática grave) se pueden asociar con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad (incluidas las reacciones anafilácticas) y deben tomar las precauciones necesarias (ver sección 4.8).

Sodio:

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La información de esta sección se basa en la afinidad de la unión entre sugammadex y otros medicamentos, los experimentos preclínicos, los estudios clínicos y las simulaciones con 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 espera que se produzcan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, exceptuando los siguientes:

Toremifeno y ácido fusídico: no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de la captura de relevancia clínica).

Anticonceptivos hormonales: no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una interacción de la captura de relevancia clínica (no se esperan interacciones por desplazamiento).

Interacciones que pueden afectar 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 bloqueo neuromuscular. En ese caso, se debe administrar ventilación mecánica al paciente. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento si se administra por perfusión. En situaciones en las que se puedan prever posibles interacciones por desplazamiento, se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes por si aparecen signos de reaparición del bloqueo neuromuscular (hasta 15 minutos aproximadamente) tras la administración parenteral de otro medicamento en las 7,5 horas siguientes a la administración de sugammadex.

Toremifeno:

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. Por tanto, los médicos deben de ser conscientes de que la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 se puede retrasar en pacientes que han recibido toremifeno el mismo día de la intervención quirúrgica.

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la relación T_4/T_1 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 durante 2-3 días. Ver sección 4.2 para obtener información sobre la readministración de sugammadex.

Interacciones que pueden afectar a la eficacia de otros medicamentos (interacciones de la captura):

La administración de sugammadex puede producir una 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) o aplicar las intervenciones no farmacológicas que sean necesarias.

Anticonceptivos hormonales:

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (un 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 su eficacia. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto, la administración de una dosis en bolo de sugammadex se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo **oral** (ya sea combinado o con solo progestágeno). Si sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral se deben seguir las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de los anticonceptivos hormonales **no orales**, el 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 posoperatorio, se debe prestar 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 necesitar ventilación mecánica y la repetición de la dosis de sugammadex (ver sección 4.2).

Interferencia con las pruebas analíticas:

Sugammadex no suele interferir con las pruebas analíticas, 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 plasmático máximo tras 8 mg/kg de inyección en bolo).

En un estudio en voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y de 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del TTPa del 17 % y 22%, respectivamente, y del TP(INR) del 11 % y 22%, respectivamente.

Estas prolongaciones medias en el TTPa y el TP(INR) fueron de corta duración (≤ 30 minutos). En los experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del TTPa y el TP) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones que se mencionan anteriormente para los adultos, así como las advertencias incluidas en la sección 4.4, se deben tener también en cuenta para la población pediátrica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de embarazadas a sugammadex.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto ni el desarrollo posnatal.

Se debe actuar con precaución cuando se administre sugammadex a mujeres embarazadas.

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. La absorción oral de las ciclodextrinas suele ser baja y no se prevé ningún efecto en el lactante tras la administración de una sola dosis a la mujer en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Sugammadex se administra de forma concomitante con bloqueantes neuromusculares y anestésicos en pacientes quirúrgicos. Por tanto, la causalidad de los efectos adversos es difícil de evaluar. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes quirúrgicos fueron: tos, complicación de las vías respiratorias por la anestesia, complicaciones de la anestesia, hipotensión por procedimiento terapéutico y complicación de una intervención (frecuentes [1/100 a <1/10]).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3.519 pacientes únicos a través de una base de datos conjunta de seguridad de fase I-III. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo en los que los pacientes recibieron anestesia y/o bloqueantes neuromusculares (1.078 pacientes expuestos a sugammadex frente a 544 expuestos a placebo):

[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 raras ($< 1/10.000$)].

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias	Reacciones adversas (términos preferentes)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ver sección 4.4)
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 (ver sección 4.4) Hipotensión por procedimiento terapéutico Complicación de una intervención

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, consultar “Información sobre voluntarios sanos” más adelante). En los ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones se notificaron con poca frecuencia, y en los informes poscomercialización la frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron de reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (es decir, anafilaxia, choque anafiláctico) y se observaron en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Los síntomas asociados a estas reacciones pueden incluir: rubefacción, urticaria, erupción eritematosa, hipotensión (grave), taquicardia, hinchazón de lengua, hinchazón de faringe, broncoespasmo y acontecimientos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad graves pueden ser mortales.

Complicación de las vías respiratorias por anestesia:

Las complicaciones de las vías respiratorias por anestesia incluyeron espasmos relacionados con el final de la anestesia o con la extubación contra el tubo endotraqueal, tos, leves espasmos relacionados con el final de la anestesia o con la extubación, reacción de despertar durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o respiración espontánea del paciente relacionada con el procedimiento anestésico.

Complicación de la anestesia:

Las complicaciones de la anestesia, que indican recuperación de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante la administración de la anestesia o durante la cirugía, muecas faciales o succión en el tubo endotraqueal. Ver sección 4.4 Anestesia superficial.

Complicación de una intervención:

Las complicaciones de una intervención incluyeron tos, taquicardia, bradicardia, movimientos y aumento de la frecuencia cardíaca.

Bradicardia acusada:

Tras la comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia acusada y bradicardia con parada cardiaca pocos minutos después de la administración de sugammadex (ver sección 4.4).

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex se administró utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2.022), se observó una incidencia del 0,20 % para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica (ver sección 4.4).

Información sobre voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado y doble ciego evaluó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos que recibieron hasta 3 dosis de placebo (N=76), de sugammadex 4 mg/kg (N=151) o de sugammadex 16 mg/kg (N=148). Las notificaciones de sospecha de hipersensibilidad fueron establecidas por una comisión independiente. La incidencia de hipersensibilidad establecida 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 notificaciones de anafilaxia después de la administración de placebo o sugammadex 4 mg/kg. Solo hubo un caso de anafilaxia establecida después de la administración de la primera dosis de sugammadex 16 mg/kg (incidencia del 0,7 %). No se observaron indicios de aumento de la frecuencia o gravedad de la hipersensibilidad al repetir la dosis de sugammadex.

En un estudio de diseño similar previo, hubo tres casos de anafilaxia establecida, y todos se produjeron después de la administración de sugammadex 16 mg/kg (incidencia del 2,0 %).

En la base de datos conjunta de los ensayos en fase I, las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o muy frecuentes ($\geq 1/10$) y más frecuentes entre los pacientes tratados con sugammadex que en los del grupo de placebo incluyen disgeusia (10,1 %), cefalea (6,7 %), náuseas (5,6 %), urticaria (1,7 %), prurito (1,7 %), mareo (1,6 %), vómitos (1,2 %) y dolor abdominal (1,0 %).

Información adicional para poblaciones especiales

Pacientes con complicaciones pulmonares:

En los datos de poscomercialización y en un ensayo clínico específico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se notificó broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debe estar atento a la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica

En ensayos con pacientes pediátricos de 2 a 17 años, el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) fue similar al perfil observado en 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 observado en pacientes adultos en los estudios combinados en fase I a III (ver Tabla 2).

Pacientes con enfermedad sistémica grave

En un ensayo en pacientes que fueron evaluados como clase 3 o 4 según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés) (es decir, pacientes con enfermedad sistémica grave o

pacientes con enfermedad sistémica grave que constituye una constante amenaza a la vida), el perfil de reacciones adversas en estos pacientes de clase ASA 3 y 4 fue generalmente similar al observado en pacientes adultos en los estudios combinados en fase I a III (ver Tabla 2). Ver sección 5.1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Durante los estudios 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. Sugammadex se puede eliminar mediante hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Los estudios 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás grupos terapéuticos, antídotos, código ATC: V03AB35

Mecanismo de acción:

Sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes. 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 de 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 del bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con o sin dosis de mantenimiento) en distintos puntos temporales/profundidades del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

Eficacia clínica y seguridad:

Sugammadex se puede administrar en distintos tiempos tras la administración del bromuro de rocuronio o vecuronio:

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular profundo:

En un estudio pivotal, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio. Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, a 1-2 PTC, se administraron 4 mg/kg de sugammadex o 70 microgramos/kg de neostigmina de forma aleatoria. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 fue:

Tabla 3: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en el bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTC) tras rocuronio o vecuronio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 microgramos/kg)
Rocuronio		
N	37	37
Mediana (en minutos)	2,7	49,0
Intervalo	1,2-16,1	13,3-145,7
Vecuronio		
N	47	36
Mediana (en minutos)	3,3	49,9
Intervalo	1,4-68,4	46,0-312,7

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado:

En otro estudio pivotal, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio. Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, en el momento de la reaparición de T_2 , se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 microgramos/kg de neostigmina de forma aleatoria. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 fue:

Tabla 4: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en el momento de la reaparición de T_2 tras rocuronio o vecuronio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 microgramos/kg)
Rocuronio		
N	48	48
Mediana (en minutos)	1,4	17,6
Intervalo	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecuronio		
N	48	45
Mediana (en minutos)	2,1	18,9
Intervalo	1,2-64,2	2,9-76,2

La reversión producida por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio se comparó con la reversión producida por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio. Tras la reaparición de T_2 se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 μ g/kg de neostigmina. La administración de sugammadex produjo una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio más rápida que la producida por neostigmina sobre el bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio.

Tabla 5: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en el momento de la reaparición de T_2 tras rocuronio o cisatracurio para la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Rocuronio y sugammadex (2 mg/kg)	Cis-atracurio y neostigmina (50 microgramos/kg)
Rocuronio		
N	34	39
Mediana (en minutos)	1,9	7,2
Intervalo	0,7-6,4	4,2-28,2

Reversión inmediata:

El tiempo de recuperación desde el 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).

Tabla 6: Tiempo (en minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina para la recuperación de T₁ al 10 %

Bloqueante neuromuscular	Pauta terapéutica	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana (en minutos)	4,2	7,1
Intervalo	3,5-7,7	3,7-10,5

En un análisis combinado se obtuvieron los siguientes tiempos de recuperación para una dosis de sugammadex de 16 mg/kg tras 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

Tabla 7: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex que se realizó a los 3 minutos tras la administración de rocuronio para 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 (en minutos)	1,5	1,3	1,1
Intervalo	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuficiencia renal:

Se comparó la eficacia y seguridad de sugammadex en pacientes quirúrgicos con y sin insuficiencia renal grave en dos estudios abiertos. En un estudio, sugammadex se administró tras el bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTC (4 mg/kg; N=68); en el otro, sugammadex se administró en el momento de la reaparición de T₂ (2 mg/kg; N=30). La recuperación del bloqueo fue ligeramente más larga en los pacientes con insuficiencia renal grave frente a los pacientes sin insuficiencia renal. En estos estudios, no se notificó bloqueo neuromuscular residual ni reaparición de bloqueo neuromuscular en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con obesidad mórbida:

En un ensayo de 188 pacientes diagnosticados de obesidad mórbida, se investigó el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Los pacientes recibieron de forma aleatoria y doble ciego 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, según lo adecuado para el nivel del bloqueo, y fueron tratados en función del peso corporal real o del peso corporal ideal. Combinados en función de la profundidad del bloqueo y del bloqueante neuromuscular, el tiempo medio para recuperar una relación de tren de cuatro (TOF) $\geq 0,9$ en los pacientes tratados según el peso corporal real (1,8 minutos) fue estadística y significativamente más rápida ($p < 0,0001$) en comparación con los pacientes tratados según el peso corporal ideal (3,3 minutos).

Población pediátrica:

En un ensayo de 288 pacientes de 2 a < de 17 años de edad, se investigó la seguridad y eficacia del sugammadex frente a la neostigmina como agente de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. La recuperación del bloqueo moderado a una relación TOF de $\geq 0,9$ fue significativamente más rápida en el grupo de sugammadex 2 mg/kg en comparación con el grupo de neostigmina (media geométrica de 1,6 minutos para sugammadex 2 mg/kg y 7,5 minutos para neostigmina, relación de medias geométricas 0,22, IC 95 % [0,16, 0,32], ($p < 0,0001$)). Sugammadex 4 mg/kg logró la reversión del bloqueo profundo con una media geométrica de 2,0 minutos, similar a los resultados

observados en adultos. Estos efectos fueron consistentes para todas las cohortes de edad estudiadas (2 a < 6; 6 a < 12; 12 a < 17 años de edad) y tanto para el rocuronio como para el vecuronio. Ver sección 4.2.

Pacientes con enfermedad sistémica grave:

En un ensayo con 331 pacientes que fueron evaluados como Clase ASA 3 o 4 se investigó la incidencia de aparición de arritmias durante el tratamiento (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y otras arritmias cardíacas) tras la administración de sugammadex.

En los pacientes que recibieron sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg o 16 mg/kg), la incidencia de aparición de arritmias durante el tratamiento fue generalmente similar a neostigmina (50 microgramos/kg hasta una dosis máxima de 5 mg) + glicopirrolato (10 microgramos/kg hasta una dosis máxima de 1 mg). El perfil de reacciones adversas en estos pacientes de clase ASA 3 y 4 fue generalmente similar al de los pacientes adultos en estudios combinados en fase I a III; por tanto, no es necesario ajustar la dosis. Ver sección 4.8.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex complejadas y no complejadas. Se espera que parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento y el volumen de distribución sean los mismos para sugammadex complejo y no complejo 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 una función renal normal (según un análisis farmacocinético convencional no compartimental). Ni 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 humanos varones.

Sugammadex presenta una cinética lineal en el intervalo de dosis de 1 a 16 mg/kg cuando se administra por vía intravenosa en bolo.

Metabolismo:

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 los pacientes adultos anestesiados con una función renal normal, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 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 se excretó en la orina, del cual al menos un 95 % era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue inferior al 0,02 % de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos produjo un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y edad:

En un estudio farmacocinético que comparaba pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con una función renal normal, los niveles de sugammadex en plasma fueron similares durante la primera hora tras la administración de la dosis y, posteriormente, los niveles disminuyeron más rápido en el grupo de referencia. La exposición total a sugammadex se prolongó en pacientes con insuficiencia renal grave,

siendo 17 veces mayor. Durante al menos 48 horas tras la administración de la dosis son detectables concentraciones bajas de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un segundo estudio que comparaba pacientes con insuficiencia renal grave o moderada con pacientes con una

función renal normal, el aclaramiento de sugammadex disminuyó progresivamente y la $t_{1/2}$ se prolongó progresivamente con la disminución de la función renal. La exposición fue 2 y 5 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente. Pasados 7 días de la administración de la dosis, las concentraciones de sugammadex ya no eran detectables en los pacientes 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				Media de los parámetros farmacocinéticos previstos (%CV*)		
Datos demográficos	Función renal			Aclaramiento (ml/min)	Volumen de distribución en estado estacionario (l)	Semivida de eliminación (horas)
Edad	Aclaramiento de creatinina (ml/min)					
Peso corporal						
Adulto	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 años 75 kg	Insuficiencia	Leve	50	47 (25)	14	4 (22)
		Moderada	30	28 (24)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (25)
Edad avanzada	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 años 75 kg	Insuficiencia	Leve	50	46 (25)	14	4 (23)
		Moderada	30	28 (25)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescente	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 años 56 kg	Insuficiencia	Leve	48	40 (24)	11	4 (23)
		Moderada	29	24 (24)	11	6 (24)
		Grave	10	7 (25)	11	22 (25)
Segunda infancia	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 años 29 kg	Insuficiencia	Leve	30	21 (24)	6	4 (22)
		Moderada	18	12 (25)	6	7 (24)
		Grave	6	3 (26)	6	25 (25)
Primera infancia	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 años 16 kg	Insuficiencia	Leve	19	11 (25)	3	4 (23)
		Moderada	12	6 (25)	3	7 (24)
		Grave	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=coeficiente de variación

Sexo:

No se observaron diferencias en relación con el sexo.

Raza:

En un estudio en pacientes sanos japoneses y caucásicos no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los pocos datos disponibles no muestran diferencias en los parámetros farmacocinéticos en pacientes de raza negra o afroamericanos.

Peso corporal:

El análisis de farmacocinética poblacional en adultos y pacientes de edad avanzada 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 administró sugammadex 2 mg/kg y 4 mg/kg según el peso corporal real (n=76) o el peso corporal ideal (n=74). La exposición a sugammadex aumentó de forma lineal y dependiente de la dosis después de la administración según 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.

5.3 Datos preclínicos 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, potencial genotóxico, 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, la calidad del hueso, la estructura ósea ni el metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos sobre la reparación de fracturas ni la remodelación del hueso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH).
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.
Se ha notificado incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura y dilución se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 48 horas entre 2 °C y 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y de forma general no deberán exceder de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2 ml o 5 ml de solución en viales de vidrio con un tapón de goma bromobutílica con un precinto de aluminio y una tapa de plástico con cierre *flip-off*.

Tamaños de envase: 10 viales de 2 ml o 10 viales de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sugammadex se puede inyectar utilizando la misma vía que para una perfusión ya iniciada 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 Ringer lactato, solución Ringer y glucosa 50 mg/ml (5 %) en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)

La vía de perfusión se debe lavar de forma adecuada (por ejemplo, con solución de cloruro de sodio al 0,9 %) entre la administración de Sugammadex y otros medicamentos.

Uso en la población pediátrica

Para los pacientes pediátricos, Sugammadex se puede diluir utilizando cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) hasta una concentración de 10 mg/ml (ver sección 6.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)