



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-76-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Sábado 6 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000767-23-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000767-23-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS JAYOR SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SUGASTATERA y nombre/s genérico/s SUGAMMADEX , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS JAYOR SRL .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 07/11/2023 11:50:51, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 05/12/2023 10:12:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 07/11/2023 11:50:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 07/11/2023 11:50:51 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000767-23-7

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.06 10:50:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (estuche)

SUGASTATERA
SUGAMMADEX 100 mg/mL

Solución Inyectable

IV

Industria alemana

Venta bajo receta

10 frasco ampollas

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 2 ml contiene 200 mg de sugammadex (como sugammadex sódico).

Excipientes: Hidróxido de sodio 4% y/o ácido clorhídrico 3,6% para ajustar el pH y agua para inyectables c.s.p 2 mL.

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar. Conservar el frasco ampolla en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Una vez abierto y diluido, conservar a 2-8 °C y utilizar en 24 horas.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

Posología: Ver prospecto interno.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS JAYOR S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado en Lyocontract GmbH, Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg (Harz), Alemania

Firmado digitalmente por: BUZZO
Bernardette
Fecha y hora: 07.11.2023 10:48:42



Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 07.11.2023 08:12:33



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACION PARA EL PACIENTE

SUGASTATERA **SUGAMMADEX 100 mg/ mL** Solución Inyectable Vía Intravenosa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es SUGASTATERA y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de utilizar SUGASTATERA?
3. ¿Cómo se administra SUGASTATERA?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos que puede tener SUGASTATERA?
5. Conservación de SUGASTATERA
6. Información adicional

1. ¿QUE ES SUGASTATERA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Qué es Sugastatera

Sugastatera contiene el principio activo Sugammadex. Sugammadex se considera una sustancia selectiva que se une a los relajantes musculares, ya que solo actúa junto con ciertos medicamentos para lograr la relajación muscular (bromuro de rocuronio o bromuro de vecuronio).

Para qué se utiliza Sugastatera

Cuando se somete a ciertas cirugías, es necesario que los músculos estén completamente relajados. De esta manera, se le facilita al cirujano realizar la operación. La anestesia general que recibe incluye fármacos que relajan sus músculos. A estos se les llama “relajantes musculares”. Ejemplos de estos relajantes son el bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio. Dado que estos medicamentos también relajan los músculos respiratorios, necesitará ayuda para respirar durante y después de la operación (ventilación artificial) hasta que pueda respirar de manera independiente. Sugastatera se utiliza para acelerar la recuperación de sus músculos después de una operación, para que pueda volver a respirar de manera independiente con mayor rapidez. Esta recuperación más rápida es posible, porque el Sugammadex se une al bromuro de

rocuronio o al bromuro de vecuronio que se encuentra en el cuerpo. Se puede administrar en adultos cuando se utiliza bromuro de rocuronio o bromuro de vecuronio. En niños y adolescentes (de 2 a 17 años), se puede utilizar cuando se emplea el bromuro de rocuronio para una relajación muscular moderada.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR SUGASTATERA?

No tome SUGASTATERA:

- si es alérgico al sugammadex o a alguno de los otros componentes de este medicamento. Informe a su anestésista si este es su caso.

Advertencias y precauciones

Le sugerimos consultar con su anestésista antes de utilizar Sugastatera en los siguientes casos:

- padecer o haber padecido enfermedades renales. Esta información resulta relevante porque Sugammadex se elimina del cuerpo a través de los riñones.
- si padece o padeció enfermedades hepáticas.
- si sufre de retención de líquidos (edemas).
- si padece alguna enfermedad que aumente el riesgo de presentar hemorragias (alteraciones de la coagulación de la sangre) o utiliza medicación anticoagulante.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado para niños menores de 2 años.

Otros medicamentos y Sugastatera

-* Informe a su anestésista si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Sugastatera puede afectar a otros medicamentos o se puede ver afectado por ellos.

Algunos medicamentos reducen el efecto de Sugastatera

-* Es especialmente importante que informe a su anestésista si ha tomado recientemente:

- toremifeno (se utiliza para tratar el cáncer de mama).
- ácido fusídico (un antibiótico).

Sugastatera puede afectar la efectividad de los anticonceptivos hormonales

- Sugammadex puede hacer que los anticonceptivos hormonales, como la "píldora", el anillo vaginal, implantes o un dispositivo intrauterino hormonal (DIU-h) sean menos eficaces porque reduce la cantidad que le llega de la hormona progestágeno. La cantidad de progestágeno perdida a consecuencia del uso de Sugammadex es aproximadamente la misma que se pierde cuando olvida una de las píldoras anticonceptivas.

-* Si está tomando la Píldora el mismo día que le administren Sugammadex, siga las instrucciones del prospecto de la píldora en caso de olvido de un comprimido.

-* Si está utilizando otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo anillo vaginal, implante o DIU-h), deberá utilizar un método anticonceptivo complementario no hormonal (como el preservativo) durante los 7 días siguientes y seguir las recomendaciones del prospecto.

Efectos en los análisis de sangre

En general, Sugammadex no tiene efectos sobre las pruebas analíticas. Sin embargo, puede afectar los resultados de un análisis de sangre cuando se miden los niveles de la hormona progesterona. Consulte a su médico si sus niveles de progesterona necesitan ser analizados en el mismo día en que recibe Sugammadex.

Embarazo y lactancia

-* Informe a su anestesista si está embarazada o podría estarlo o si está en periodo de lactancia. Es posible que aun así le administren Sugammadex, pero es necesario discutirlo antes. No se conoce si sugammadex puede pasar a la leche materna. Su anestesista le ayudará a decidir si interrumpe la lactancia, o si evita el tratamiento con sugammadex, considerando el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio de Sugammadex para la madre.

Conducción y uso de máquinas

No se conoce ningún efecto de Sugammadex que afecte la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Sugastatera contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 9,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada ml. Esto equivale al 0,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. ¿COMO SE ADMINISTRA SUGASTATERA?

Sugastatera le será administrado por su anestesista, o bajo la supervisión de su anestesista.

Dosis

Su anestesista calculará la dosis de Sugammadex que necesita en función de:

- su peso
- la cantidad de bloqueante muscular que todavía le esté haciendo efecto.

La dosis habitual es de 2-4 mg por kg de peso corporal para adultos y para niños y adolescentes de entre 2 - 17 años. Se puede utilizar una dosis de 16 mg/kg en adultos si se necesita la recuperación urgente de la relajación muscular.

Cómo se administra Sugastatera

Sugastatera le será administrado por su anestesista. Se inyecta de una vez por vía intravenosa.

Si le inyectan más Sugastatera del recomendado

Como su anestesista estará controlando la situación cuidadosamente, es muy poco probable que le administren demasiado Sugastatera. Pero incluso si esto sucede, es muy improbable que cause problemas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su anestesista o a otro médico.

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER SUGASTATERA?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si estos efectos adversos se producen mientras está bajo los efectos de la anestesia, será su anestesista quien los detectará y tratará.

Efectos adversos frecuentes (que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Tos
- Dificultades de las vías respiratorias que pueden incluir tos o movimientos como si estuviese despierto o respirando

- Anestesia superficial – se puede empezar a despertar, por lo que necesitará más anestésico. Esto puede hacer que se mueva o tos al final de la operación
- Complicaciones durante el procedimiento, tales como cambios en la frecuencia cardíaca, tos o movimiento
- Disminución de la presión arterial debido a la intervención quirúrgica

Efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dificultad al respirar debida a calambres musculares en las vías aéreas (broncoespasmo) que se producen en pacientes con antecedentes de problemas de pulmón
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad a medicamentos), tales como erupción, enrojecimiento de la piel, hinchazón de la lengua o faringe, dificultad para respirar, cambios en la presión arterial o ritmo cardíaco, que algunas veces da como resultado una disminución grave de la presión arterial. Las reacciones alérgicas graves o similares a las alergias pueden poner la vida en peligro. Se reportaron reacciones alérgicas con mayor frecuencia en voluntarios sanos y conscientes.
- Reparación de la relajación muscular después de la operación

Efectos adversos de frecuencia no conocida

- Cuando se administra Sugammadex se puede producir una disminución importante de la frecuencia cardíaca que puede llegar incluso hasta el paro cardíaco.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su anestesista o a otro médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

SOBREDOSIFICACION

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

-Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

5. CONSERVACION DE SUGASTATERA

La conservación estará a cargo de los profesionales del sector sanitario.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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. INFORMACION ADICIONAL

Presentaciones

Envase conteniendo 10 viales de 2 ml

Composición de Sugastatera

- El principio activo es sugammadex.
Cada ml de solución inyectable contiene sugammadex sódico equivalente a 100 mg de sugammadex.
Cada vial de 2 ml contiene sugammadex sódico equivalente a 200 mg de sugammadex.
- Los demás componentes son ácido clorhídrico 3,6% y/o hidróxido de sodio 4% para ajuste de pH y agua para inyectables.

Aspecto de Sugastatera

Sugastatera es una solución inyectable transparente ligeramente amarilla.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con LABORATORIOS JAYOR S.R.L. al teléfono (+54 11) 5353 2130.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

Importado y comercializado por: Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Director Técnico: Luciano Martín, Farmacéutico.

Fabricado por: Lyocontract GmbH, Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg (Harz), Alemania

Fecha de Última revisión: Octubre 2023

Aprobado por Disposición N° _____

PROYECTO DE PROSPECTO

SUGASTATERA SUGAMMADEX 100 mg/ mL Solución Inyectable IV

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene: Sugammadex sódico 108,8 mg, equivalente a 100 mg de sugammadex.

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

INDICACIONES

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

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El sugammadex está sujeto a prescripción médica restringida. Sugammadex únicamente se debe administrar por un anestesiólogo o bajo su supervisión.

Se recomienda aplicar una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular.

Posología

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 1-2 respuestas del contaje postetánico (PTC) tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 3 minutos.

Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos.

Si se utilizan las dosis recomendadas para la reversión de rutina, la mediana de tiempo para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 para rocuronio será ligeramente más rápido comparado con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

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 del ratio T4/T1 a 0,9 en una mediana de tiempo de 1,5 minutos, aproximadamente. No existen datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de sugammadex

En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo neuromuscular posoperatorio 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 monitorizar rigurosamente al paciente para comprobar la recuperación continua de la funcionalidad neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex

Para tiempos de espera para la repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio tras la reversión con sugammadex, ver sección de Advertencias y Precauciones especiales de empleo.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración de sugammadex cuando reaparece el T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio, la mediana de tiempo para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años de edad) fue de 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos de edad muy avanzada (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 adultos.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 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.

Pacientes obesos

En pacientes obesos, incluidos 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.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (2-17 años)

La solución inyectable de Sugammadex se puede diluir a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis en la población pediátrica.

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.

Reversión inmediata

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

Recién nacidos a término (neonatos) y lactantes

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

Forma de administración

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en una única inyección 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). Sugammadex solo se ha administrado como una única inyección en bolo en los ensayos clínicos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Tal 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 la reaparición del bloqueo neuromuscular.

Monitorización de la función respiratoria durante la recuperación

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 completa, el resto de los medicamentos que se utilizan en el periodo peri y posoperatorio pueden deprimir la función respiratoria, por lo que puede continuar siendo necesaria la aplicación de ventilación mecánica.

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

Reaparición del bloqueo neuromuscular

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

Efecto sobre la hemostasia

En un estudio en pacientes voluntarios, dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en un 17 y un 22 %, respectivamente, y cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina [TP(INR)] en un 11 y 22 %, respectivamente. Estas prolongaciones medias en el TTPa y TP (INR) fueron de corta duración (\leq 30 minutos). Basándose en la base de datos clínicos (N=3 519), y en un estudio específico en 1 184 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera/cirugía mayor de reemplazo articular, no hubo efecto clínicamente relevante en la incidencia de complicaciones de hemorragias 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 tromboplastina parcial activador [PTTa] y del tiempo de protrombina [TP]) 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 la utilización 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 anestesiólogo 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 (BNM) tras la reversión con sugammadex

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

Tiempo mínimo de	BNM 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

Después de la readministración de 1,2 mg/kg de rocuronio en 30 minutos tras 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.

Sobre la base del modelo farmacocinético (PK), 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 de 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 sustancial

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.

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, espasmos 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 en la forma que esté indicada clínicamente.

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. Se debe monitorizar rigurosamente 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, tal como atropina.

Insuficiencia hepática

El hígado no metaboliza ni elimina sugammadex; 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.

Uso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

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

Uso de otros medicamentos que no sean rocuronio o vecuronio para la reversión del bloqueo neuromuscular

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

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares esteroideos que no sean rocuronio o 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

Situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tales como cardiopatías, edad avanzada, o estados edematosos (por ejemplo, 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 (que incluyen reacciones anafilácticas) y deben tomar las precauciones necesarias.

Sodio

Este medicamento contiene hasta 9,4 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.

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, en los experimentos preclínicos, en estudios clínicos y en 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 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 de rocuronio o vecuronio del complejo de sugammadex y en consecuencia, se puede observar una reaparición del 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 meticulosamente a los pacientes para detectar los signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (hasta 15 minutos aproximadamente).

Toremifeno

En el caso de la administración concomitante con toremifeno, que posee una afinidad de unión relativamente alta por sugammadex y para el cual pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, se puede producir cierto desplazamiento de rocuronio o vecuronio del complejo con sugammadex. Los médicos deben de ser conscientes de que la recuperación del 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.

Administración intravenosa de ácido fusídico

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

Interacciones que pueden afectar 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) o aplicar las intervenciones no farmacológicas que sean necesarias.

Anticonceptivos hormonales

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg y 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 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 debe referir a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. 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.

Interferencia con pruebas analíticas

En general sugammadex no interfiere con las pruebas analíticas, con la posible excepción de la determinación de 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 bolo).

En un estudio con voluntarios, dosis de 4 mg/kg y de 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del TTPa en un 17 y un 22 %, respectivamente, y del TP (INR) en un 11 y 22 %, respectivamente. Estas prolongaciones medias en el TTPa y TP (INR) fueron de corta duración (≤ 30 minutos).

En experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa] y del tiempo de protrombina [TP]) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

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 ciclodextrinas es por lo general baja y no se prevé que tenga efecto sobre el lactante tras la administración de una dosis única a la mujer durante el 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 nocivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Sugammadex se administró de forma concomitante con bloqueantes neuromusculares y anestésicos en pacientes quirúrgicos. La causalidad de los acontecimientos adversos es por lo tanto difícil de evaluar. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en pacientes quirúrgicos fueron tos, complicación de las vías respiratorias por anestesia, complicaciones de la anestesia, hipotensión por procedimiento terapéutico y complicación de una intervención (frecuentes ($\geq 1/100$ 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): Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia [Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10 000$ a $<1/1000$), muy raras ($<1/10 000$)]

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias	Reacciones adversas (Términos preferentes)
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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad al fármaco

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, ver más adelante Información sobre voluntarios sanos). En

ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones fueron notificadas poco frecuentemente, y en los informes poscomercialización la frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron de reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (esto es, anafilaxia, shock anafiláctico) y han tenido lugar 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, espasmos faciales o succión en el tubo endotraqueal.

Complicación de una intervención

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

Bradycardia acusada

Tras la comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia acusada y bradicardia con parada cardíaca pocos minutos después de la administración de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular

En estudios clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), se observó una incidencia de un 0,20 % para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica.

Información sobre voluntarios sanos

En un estudio aleatorizado y doble ciego se 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 se establecieron por una comisión independiente. La incidencia de hipersensibilidad confirmada fue de un 1,3 %, de un 6,6 % y de un 9,5 % en los grupos placebo, en los de sugammadex 4 mg/kg y en los de sugammadex 16 mg/kg, respectivamente. No hubo notificaciones de anafilaxia después de la administración de placebo ni de sugammadex 4 mg/kg. Solo hubo un caso de anafilaxia confirmada después de la administración de la primera dosis de sugammadex 16 mg/kg (incidencia de un 0,7 %). Al repetir la dosis de sugammadex, no hubo indicios de aumento de la frecuencia ni de la gravedad de la hipersensibilidad. En un estudio anterior de diseño similar, hubo tres casos de anafilaxia confirmada, todos después de la administración de sugammadex 16 mg/kg (incidencia de un 2,0 %).

En la base de datos conjunta de los estudios en fase I, los acontecimientos adversos 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 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

Complicaciones pulmonares

En datos de post-comercialización y en un ensayo clínico específico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, se notificó broncoespasmo como acontecimiento adverso posiblemente relacionado 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 los estudios de pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años de edad, el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) fue, en general, similar al perfil observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida

En un ensayo clínico específico en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de seguridad fue, en general, similar al perfil en pacientes adultos en estudios combinados de Fase 1 a 3.

Pacientes con enfermedad sistémica grave

En un ensayo en pacientes que fueron evaluados como Clase 3 o 4 según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA, por su sigla en inglés) (es decir, pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que constituye un peligro constante para la vida del paciente), el perfil de reacciones adversas en estos pacientes de Clase 3 y 4 de la ASA fue en general similar al de pacientes adultos en estudios combinados de Fase 1 a 3.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT”: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”**

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 acontecimientos adversos relacionados con la dosis ni acontecimientos adversos 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada que actúa como aglutinante relajante selectivo (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 rocuronio o vecuronio.

Efectos farmacodinámicos

Sugammadex se ha administrado en dosis desde 0,5 mg/kg hasta 16 mg/kg en estudios de dosis y efecto 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 momentos/profundidades del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

Eficacia clínica y seguridad

Sugammadex se puede administrar a distintos tiempos tras la administración de rocuronio o vecuronio:

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular profundo

En un estudio esencial, 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 aleatoriamente 4 mg/kg de sugammadex o 70 µg/kg de neostigmina. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 fue:

Tabla 3: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTC) tras rocuronio o vecuronio para la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Pauta posológica de tratamiento	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 j.ig/kg)
Rocuronio		
N	37	37
Mediana (en minutos)	2,7	49,0
Rango	1,2 - 16,1	13,3- 145,7
Vecuronio		
N	47	36
Mediana (en minutos)	3,3	49,9
Rango	1,4 - 68,4	46,0- 312,7

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado

En otro estudio esencial, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio. Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, cuando reapareció el T2, se administraron aleatoriamente 2 mg/kg de sugammadex o 50 j.ig/kg de neostigmina. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 fue:

Tabla 4: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina, cuando reapareció el T2 tras rocuronio o vecuronio para la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Pauta posológica de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 j.ig/kg)
Rocuronio		
N	48	48
Mediana (en minutos)	1,4	17,6
Rango	0,9 - 5,4	3,7 - 106,9
Vecuronio		
N	48	45
Mediana (en minutos)	2,1	18,9
Rango	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 cisatracurio. Cuando reapareció T2, se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 j.ig/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 cisatracurio:

Tabla 5: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina, cuando reapareció el T2 tras rocuronio o cisatracurio para la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Pauta posológica de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurio y neostigmina (50 j.ig/kg)
N	34	39
Mediana (en minutos)	1,9	7,2
Rango	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 10 %

Bloqueante neuromuscular	Pauta posológica de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana (en minutos)	4,2	7,1
Rango	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 del ratio T4/T1 a 0,9, 0,8 o 0,7

	T4/T1 a 0,9	T4/T1 a 0,8	T4/T1 a 0,7
N	65	65	65
Mediana (en minutos)	1,5	1,3	1,1
Rango	0,5 - 14,3	0,5 - 6,2	0,5 - 3,3

Insuficiencia renal

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

Pacientes con obesidad mórbida

En un ensayo de 188 pacientes diagnosticados con 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 real y tratados en función del peso corporal real o del peso corporal ideal. Combinados en función de la profundidad del bloqueo y del bloqueante neuromuscular, la mediana de tiempo para recuperar el ratio del tren de cuatro (TOF) $\geq 0,9$ en pacientes tratados según el peso corporal real (1,8 minutos) fue estadística y significativamente más rápida ($p < 0,0001$) en comparación con pacientes tratados según el peso corporal ideal (3,3 minutos).

Población pediátrica

En un ensayo con 288 pacientes de edades comprendidas entre 2 y <17 años, se investigó la seguridad y eficacia de sugammadex frente a neostigmina como un agente para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

La recuperación desde un bloqueo moderado hasta el ratio del TOF $\geq 0,9$ fue significativamente más rápido en el grupo de sugammadex de 2 mg/kg que en el grupo de neostigmina (media geométrica de 1,6 minutos para sugammadex 2 mg/kg y 7,5 minutos para neostigmina, ratio de las medias geométricas de 0,22, IC del 95 % (0,16, 0,32), ($p < 0,0001$)). Sugammadex 4 mg/kg alcanzó la reversión desde un bloqueo profundo con una media geométrica de 2,0 minutos, similar a los resultados observados en adultos. Estos efectos fueron constantes en todos los grupos de edad estudiados (entre 2 y <6 ; 6 y <12 ; 12 y <17 años) y tanto para rocuronio como para vecuronio.

Pacientes con enfermedad sistémica grave

En un ensayo con 331 pacientes que fueron evaluados como Clase 3 o 4 de la ASA, 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 en general similar a neostigmina (50 .ig/kg hasta una dosis máxima de 5 mg) + glicopirrolato (10 .ig/kg hasta una dosis máxima de 1 mg). El perfil de reacciones adversas en estos pacientes Clase 3 y 4 de la ASA fue en general similar al de pacientes adultos en estudios combinados de Fase 1 a 3; por tanto no es necesario un ajuste de dosis.

Propiedades farmacocinéticas

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 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 rango de dosificación 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 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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y edad

En un estudio farmacocinético en el que se compararon pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con 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 control. 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 en el que se compararon pacientes con insuficiencia renal grave o moderada con pacientes con 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 tras la administración de la dosis, las concentraciones de sugammadex ya no eran detectables en 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*)		
Demográficas Edad Peso corporal	Función renal Aclaramiento de creatinina (ml/min)			Aclaramiento (ml/min)	Volumen de distribución en estado estacionario (l)	Vida media de eliminación (horas)
Adulto	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 años	Insuficiencia	Leve	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		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	Insuficiencia	Leve	50	46 (25)	14	4 (23)

75 kg		Moderada	30	28 (25)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescente	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 años	Insuficiencia	Leve	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Moderada	29	24 (24)	11	6 (24)
		Grave	10	7 (25)	11	22 (25)
Infancia mediana	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 años	Insuficiencia	Leve	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		Moderada	18	12 (25)	6	7 (24)
		Grave	6	3 (26)	6	25 (25)
Infancia temprana	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 años	Insuficiencia	Leve	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		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 de raza blanca no se observaron diferencias clínicamente relevantes de los parámetros farmacocinéticos. Existen datos limitados que no indican 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 una dosis de 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.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad.

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 y el desarrollo.

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.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en este prospecto. Se ha comunicado incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.
Conservar el frasco ampolla en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sugastatera 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 de Ringer lactato, solución de 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 Sugastatera y otros medicamentos.

Uso en la población pediátrica

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

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 10 frasco ampollas de 2 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

ELABORADO POR: Lyocontract GmbH, Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg (Harz), Alemania

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR: Laboratorios JAYOR S.R.L. Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Pilar, Buenos Aires.

Director Técnico: Farm. Luciano Martín.

Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con LABORATORIOS JAYOR S.R.L. al teléfono (+54 11) 5353 2130.

Fecha de Última revisión: diciembre 2023
Aprobado por Disposición N° _____

Firmado digitalmente por: BUZZO
Bernardette
Fecha y hora: 05.12.2023 09:21:51



Firmado digitalmente por: BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090
Luciano
Fecha y hora: 05.12.2023 09:07:37



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (etiqueta)

SUGASTATERA

SUGAMMADEX

100 mg/mL

Solución Inyectable

IV

2 mL

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar. Ver en el prospecto las condiciones de conservación de la solución diluida.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Laboratorios Jayor S.R.L

5 de febrero de 2024

DISPOSICIÓN N° 76

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60055

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000767-23-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SUGAMMADEX 100 mg COMO SUGAMMADEX SODICO 108,8 mg - SOLUCION INYECTABLE

676542



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 5 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 76

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 60055**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: LABORATORIOS JAYOR SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7459

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SUGASTATERA

Nombre Genérico (IFA/s): SUGAMMADEX

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SUGAMMADEX 100 mg COMO SUGAMMADEX SODICO 108,8 mg

Excipiente (s)
HIDROXIDO DE SODIO (para ajuste de pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 2 ML DE SOLUCION INYECTABLE

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 10 FRASCO AMPOLLAS

Presentaciones: 10

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 30 °C. NO CONGELAR. CONSERVAR EL FRASCO AMPOLLA EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: 2° C - 8° C Hasta: 8° C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ ABIERTO Y DILUIDO, CONSERVAR A 2-8 °C Y UTILIZAR EN 24 HORAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: V03AB35

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: todos los demás grupos terapéuticos, antídotos.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos. Para la población pediátrica: solo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 2 y 17 años, para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1	ILSENBURG	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1	ILSENBURG	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1	ILSENBURG	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LABORATORIOS JAYOR S.R.L	DI-2019-7937-APN- ANMAT#MSYDS	CALLE 2 N°61, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------------	----------------------------------	--	----------------------------	------------------------

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000767-23-7



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090