Proprietary

Bridion
Solución inyectable

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Bridion® solución inyectable 200 mg/2 mL

1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL

Bridion solución inyectable 200 mg/2 mL

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

2 mL contienen sugammadex sódico equivalente a 200 mg de sugammadex

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Excipiente(s)

Cada mL contiene 9,7 mg de sodio (ver sección 4.4)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).
Solución clara e incolora a ligeramente amarilla.
El pH oscila entre 7 y 8 y la osmolalidad oscila entre 300 y 500 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en paciente de 2 años o más.

4.2 Posología y modo de administración

Sugammadex sólo deberá ser administrado por un anestesiólogo o bajo su supervisión. Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para monitorear la recuperación del bloqueo neuromuscular.
La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel del bloqueo neuromuscular que se va a revertir.

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.
Sugammadex puede ser utilizado para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos:

<u>Reversión de rutina:</u>
Se recomienda una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado por lo menos 1-2 recuentos postetánicos (RPT) después del bloqueo inducido con rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es alrededor de 3 minutos (ver sección 5.1).

Pr Proprietary

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex en el caso de recuperación espontánea hasta por lo menos la reaparición de T_2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos (ver sección 5.1).

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina dará como resultado una mediana ligeramente más rápida del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio (ver sección 5.1).

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:
En el caso de una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede preverse una mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos (ver sección 5.1).

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

Re-administración de la dosis de sugammadex:
En el caso excepcional de reaparición del bloqueo neuromuscular en el postoperatorio (ver sección 4.4) después de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Luego de una segunda dosis de sugammadex, se deberá monitorear cuidadosamente al paciente para asegurar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Re-administración de la dosis de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:

Para los tiempos de espera para la re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver sección 4.4

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:
Para insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina ≥ 30 y <80 mL/min) las recomendaciones de dosis son idénticas que para los adultos sin insuficiencia renal. No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos los pacientes que requieren diálisis (CrCl <30 mL/min)) (ver sección 4.4).
Estudios en pacientes con insuficiencia renal grave no han provisto de suficiente información de seguridad para soportar el uso de sugammadex en este tipo de pacientes. (Ver también sección 5.1).

Pacientes ancianos:
Después de la administración de sugammadex en la reaparición de T_2 luego de un bloqueo inducido con rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en ancianos (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aun cuando los tiempos de recuperación en ancianos tienden a ser más lentos, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos (ver sección 4.4).

Pacientes obesos:
En pacientes obesos, incluyendo pacientes con obesidad mórbida, la dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real. Se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Insuficiencia hepática:
Para la insuficiencia hepática de leve a moderada no se requieren ajustes de la dosis, porque sugammadex se excreta principalmente por vía renal.

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se deben tomar precauciones al considerar el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática grave o con insuficiencia hepática acompañada de coagulopatía (ver sección 4.4.).

Población pediátrica:

Niños y adolescentes (2 años y más):

Bridion 100 mg/mL se puede diluir a 10 mg/mL para aumentar la precisión de la dosificación en la población pediátrica (ver sección 6.6).

Reversión de rutina:

Se recomienda una dosis de 4 mg/kg de sugammadex para revertir el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 recuentos post-tetánicos (PTC de su sigla en inglés).

Para la reversión del bloqueo inducido con rocuronio o vecuronio en la reaparición de T_2 (ver sección 5.1) se recomienda una dosis de 2 mg/kg.

Reversión inmediata:

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

Neonatos a término y lactantes:
Sólo existe experiencia limitada con el uso de sugammadex en lactantes (30 días a 2 años), y no se han realizado estudios en neonatos a término (menos de 30 días). Por lo tanto, no se recomienda el uso de sugammadex en neonatos a término y lactantes hasta que haya más datos disponibles.

Modo de administración:
Sugammadex deberá ser administrado por vía intravenosa en inyección en bolo único. La inyección en bolo deberá ser administrada rápidamente, en 10 segundos, en una vía intravenosa existente (ver sección 6.6). Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo único en los estudios clínicos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:
El soporte ventilatorio es obligatorio en los pacientes hasta que se restaure una respiración espontánea adecuada luego de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros medicamentos utilizados en el período perioperatorio y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, y por lo tanto aún podría requerirse soporte ventilatorio.

En el caso de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se deberá proporcionar una ventilación adecuada.

Efecto sobre la Hemostasia

En un estudio en voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex resultaron en prolongaciones medias máximas en el tiempo parcial de tromboplastina activada [TTPa (aPTT por sus siglas en inglés)] en un 17 y un 22%, respectivamente, y de un 11 y 22% en el tiempo de protrombina [TP (PT por sus siglas en inglés)]. Esta prolongación media limitada de TPPa y PT fue de corta duración (≤ de 30 minutos). De acuerdo con la base de datos clínicos (N=3.519), no hubo ningún efecto clínicamente relevante de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de las complicaciones de sangrado en la peri o post operatorio.

En un estudio específico en 1.184 pacientes quirúrgicos que fueron tratados concomitantemente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en TTPa y TP (INR) asociado con sugammadex 4 mg/Kg, lo que no se tradujo en un aumento del riesgo de sangrado con sugammadex en comparación con el tratamiento habitual.

En experimentos *in vitro* se observó prolongación adicional del TTPa y TP para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran. Teniendo en cuenta la naturaleza transitoria de la prolongación limitada del TTPa y el TP causado por sugammadex solo o por sobre estos anticoagulantes, es poco probable que sugammadex incremente el riesgo de sangrado.
Dado que el riesgo de sangrado no se ha estudiado sistemáticamente en dosis más altas que 4 mg/kg de sugammadex, los parámetros de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo con la práctica clínica habitual en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que usan anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:
En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis indicada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N = 2.022), se observó una incidencia de 0,20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular con base en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica. El uso de una dosis más baja que las recomendadas puede conducir a un mayor riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no se recomienda (ver sección 4.2 y sección 4.8).

Tiempos de espera para la readministración de agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con sugammadex:

Tabla 1: Re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión de rutina (hasta 4 mg/kg de sugammadex):

Tiempo mínimo de espera	Agente bloqueador neuromuscular (NMBA por sus siglas en inglés) y dosis a administrar
5 minutos	1,2 mg/kg rocuronio
4 horas	0,6 mg/kg rocuronio o 0,1 mg/kg vecuronio

Cuando se administra 1,2 mg/Kg de rocuronio dentro de los 30 minutos después de la reversión con sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular puede retrasarse hasta por aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede acortarse hasta por aproximadamente 15 minutos.

Basado en el modelo de farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada para re-administrar 0,6 mg/kg de rocuronio ó 0,1 mg/kg de vecuronio debe ser de 24 horas después de una rutina de reversión con sugammadex. Si un tiempo menor de espera es requerido, la dosis de rocuronio para un bloqueo neuromuscular debe ser de 1,2 mg/kg.

Re-administración de rocuronio o vecuronio inmediatamente después de la reversión (16 mg/kg sugammadex):

Para casos muy raros donde esto puede ser requerido, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se deberá utilizar un **agente bloqueador neuromuscular no esteroideo**. El inicio de acción de un agente de bloqueo neuromuscular despolarizante puede ser más lento de lo esperado, porque una fracción sustancial de receptores nicotínicos postsinápticos podrían aún estar ocupados por el agente de bloqueo neuromuscular.

Insuficiencia renal:
No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa, incluyendo quienes requieren diálisis (ver sección 5.1).

Interacciones causadas por el efecto duradero del rocuronio o del vecuronio:
Cuando en el período postoperatorio se utilicen productos medicinales que potencian el bloqueo neuromuscular se debe prestar especial atención a la posibilidad de reaparición del bloqueo. Por favor, remitirse al prospecto del rocuronio o del vecuronio para una lista de productos medicinales específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. Si se observa reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y la readministración de sugammadex (ver sección 4.2).

Interacciones potenciales:

- Interacciones por captura:

Debido a la administración de sugammadex, ciertos productos medicinales podrían ser menos efectivos por una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) (ver sección 4.5, anticonceptivos hormonales).

Si se observara dicha situación, se recomienda al médico considerar la readministración del producto medicinal, la administración de un producto medicinal terapéuticamente equivalente (con preferencia de otra clase química) y/o intervenciones no farmacológicas según corresponda.

- Interacciones de desplazamiento:

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después de la administración de sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del sugammadex. Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno y ácido fusídico, ver sección 4.5). Como resultado se podría observar reaparición del bloqueo. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del producto medicinal que causó el desplazamiento.

En situaciones en las que puedan preverse interacciones por desplazamiento potenciales, se deberá monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de reaparición del bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro producto medicinal dentro de un período de 7,5 horas después de la administración de sugammadex.

Anestesia superficial:
Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia superficial (movimiento, tos, espasmos faciales y succión del tubo endotraqueal). Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras continúa la anestesia, se debe administrar dosis adicionales de un anestésico y/o de un opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia marcada:
En raras ocasiones, se ha observado bradicardia marcada minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. Se han reportado casos aislados de bradicardia con paro cardiaco (ver sección 4.8). Los pacientes deberían ser estrechamente vigilados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos tales como la atropina deberán ser administrado en caso de que se observe bradicardia clínicamente significativa.

Insuficiencia hepática:
Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben ser tratados con gran precaución. En los casos de que la insuficiencia hepática esté acompañada por coagulopatía ver la información sobre los efectos en hemostasis.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):
No se investigó el uso de sugammadex en pacientes que recibieron rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso de agentes para revertir el bloqueo neuromuscular diferentes de rocuronio o vecuronio:

No se debe utilizar sugammadex para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **no esteroideos** como por ejemplo la succinilcolina o compuestos bencilisoquinolínicos.

No se debe utilizar sugammadex para la reversión de un bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **esteroideos** que no sean rocuronio o vecuronio, debido a que no existen datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados para la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no utilizar sugammadex en esta situación.

Recuperación tardía:
Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como por ejemplo enfermedad cardiovascular, edad avanzada (ver sección 4.2 para el tiempo de recuperación en ancianos), o estado edematoso (por ejemplo, insuficiencia hepática grave) pueden estar asociadas con tiempos de recuperación más prolongados.

Hipersensibilidad al fármaco:
Los médicos deben estar preparados ante la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad al fármaco (incluyendo reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias (ver sección 4.8).

Pacientes que siguen una dieta controlada en sodio:
Cada mL de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente “libre de sodio”. Si se necesita administrar más de 2,4 mL de solución, esto deberá tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La información incluida en esta sección se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros productos medicinales, pruebas no clínicas, estudios clínicos y simulaciones que utilizaron un modelo que tenía en cuenta el efecto farmacodinámico de los agentes bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los agentes bloqueadores neuromusculares y sugammadex. Basado en estos datos, no se esperan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros productos medicinales, con la excepción de los siguientes:

Para el toremifeno y el ácido fusídico no pudieron excluirse interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones por captura clínicamente relevantes).

Para los anticonceptivos hormonales no pudieron excluirse interacciones de captura clínicamente relevantes (no se esperan interacciones por desplazamiento).

Interacciones que pueden afectar la eficacia de sugammadex (ver también sección 4.4):

Toremifeno:
Para el toremifeno, que tiene una afinidad relativamente alta de unión para sugammadex y para el que concentraciones plasmáticas relativamente altas pueden estar presentes, podría ocurrir cierto desplazamiento del vecuronio o del rocuronio del complejo con sugammadex. Por lo tanto, la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 podría demorarse en pacientes que hayan recibido toremifeno el mismo día de la cirugía.

Administración intravenosa de ácido fusídico:
El uso de ácido fusídico en la fase pre-operatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9. Sin embargo, no se espera recurrencia del bloqueo neuromuscular en la fase post-operatoria, ya que la tasa de infusión del ácido fusídico es durante un período de varias horas y los niveles en sangre son acumulativos durante 2-3 días.

Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de otros productos medicinales (ver también sección 4.4):

Anticonceptivos hormonales:
Se predice que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestágeno podría disminuir la exposición al progestágeno (34% del AUC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria omitida de un anticonceptivo oral 12 horas después, la cual podría llevar a una reducción de la eficacia. Para los estrógenos se espera que el efecto sea menor. Por lo tanto, se considera que la administración de una dosis en bolo de sugammadex es equivalente a la omisión de una dosis diaria de anticonceptivos esteroideos **orales** (ya sean combinados o con progestágeno solo). Si se administra sugammadex el mismo día en que se toma un anticonceptivo oral, remitirse a la recomendación para dosis omitidas en el prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 7 días siguientes y remitirse a la recomendación que figura en el prospecto del producto.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:
En general, sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción del ensayo de progesterona sérica. La interferencia con esta prueba se observa a las concentraciones plasmáticas de sugammadex de 100 µg/mL.

Población pediátrica
No se realizaron estudios de interacción formales. Las interacciones antes mencionadas para adultos, así como las advertencias incluidas en la sección 4.4, deben tomarse en cuenta también para la población pediátrica.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:
No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a sugammadex.
Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal, al parto o al desarrollo posnatal.

Se deberá tener cuidado al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia:
Se desconoce si el sugammadex se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que el sugammadex se excreta en la leche materna. En general, la absorción oral de las ciclodextrinas es baja y no se prevén efectos en el lactante después de la administración de una sola dosis a la mujer que amamanta.

Se debe tener precaución al administrar sugammadex a mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

Bridion no tiene influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

4.8 Efectos no deseados

La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3.519 sujetos únicos a través de la base de datos de seguridad que agrupa estudios Fase I-III.
En el subgrupo del agrupado de estudios controlados con Placebo donde los sujetos recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1.078 sujetos expuestos a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en ≥2% de los sujetos tratados con sugammadex y por lo menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Tabla 2: Porcentaje de exposiciones de sujetos que reciben anestesia y / o Agentes bloqueadores neuromusculares en el agrupado de estudios controlados con placebo de Fase I-III con incidencia de Reacciones adversas ≥2% y al menos el doble de frecuencia en comparación con placebo

Clasificación por Órganos y Sistemas.	Reacción Adversa (Término preferido)	**Sugammadex (N=1078) %**	**Placebo (N=544) %**
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de las vías aéreas por la anestesia	4	0
	Complicación de la anestesia	3	<1
	Hipotensión por procedimiento terapéutico	3	2
	Complicación de una intervención	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	5	2

En los estudios clínicos, el investigador reportó términos de complicaciones derivadas de la anestesia o cirugía que fueron agrupados en las categorías de eventos adversos que se muestran a continuación, y se incluye lo siguiente:

Complicación de la vía aérea durante la anestesia:
Complicaciones de la vía aérea durante la anestesia incluyen espasmos relacionados con el tubo endotraqueal, tos, espasmos leves relacionados con el final del procedimiento anestésico o la extubación, reacciones del despertar durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o respiración espontánea del paciente, relacionada al procedimiento anestésico.

Complicación anestésica:
Las complicaciones anestésicas, que indican restauración de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, espasmos faciales o succión del tubo endotraqueal. (Ver sección 4.4 Anestesia ligera).

Complicación de procedimiento:
Las complicaciones de procedimiento incluyen tos, taquicardia, bradicardia, movimientos, y el aumento de la frecuencia cardíaca.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reaparición del bloqueo neuromuscular:
En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis indicada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N = 2.022), se observó una incidencia de 0,20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular con base en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:
Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, se han producido en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, consulte información sobre voluntarios sanos más adelante). En los ensayos clínicos con pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron reportadas como poco frecuentes y en los reportes posteriores a la comercialización la frecuencia es desconocida.

Estas reacciones varían desde reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (es decir, anafilaxia, shock anafiláctico) y han ocurrido en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Los síntomas asociados con estas reacciones pueden incluir: rubefacción, urticaria, erupción eritematosa, hipotensión (grave), taquicardia, hinchazón de la lengua, hinchazón de la faringe, broncoespasmos y eventos pulmonares obstructivos. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden ser fatales.

Información en voluntarios sanos

Un estudio aleatorizado, doble ciego examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en voluntarios sanos que recibieron hasta 3 dosis repetidas de placebo (N = 76), sugammadex 4 mg/Kg (N = 151) o sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Un comité cegado adjudicó los reportes de sospecha de hipersensibilidad. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue de 1,3%, 6,6% y 9,5% en el grupo placebo, y en los grupos sugammadex 4 mg/kg y sugammadex 16 mg/kg respectivamente. No hubo reportes de anafilaxia después de administrar placebo o sugammadex 4 mg/Kg. Hubo un solo caso de anafilaxia adjudicado después de la primera dosis de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 0,7%). No hubo evidencia de aumento de la frecuencia o gravedad de la hipersensibilidad con dosis repetidas de sugammadex.
En un estudio previo de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxia, todos sucedieron después de administrar sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 2,0%).

La reacción adversa más frecuente en el agrupado de voluntarios sanos fue la disgeusia (10%).

Bradicardia marcada:
En la post-comercialización, se han observado casos aislados de marcada bradicardia y bradicardia con paro cardiaco pocos minutos después de la administración con sugammadex (ver sección 4.4).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:
En datos posteriores a la comercialización y en un ensayo clínico específico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se reportó broncoespasmo como evento adverso posiblemente relacionado. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico deberá ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:
En estudios de pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad, el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) fue generalmente similar al perfil observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida
En un ensayo clínico dedicado en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de seguridad fue generalmente similar al perfil en pacientes adultos en el agrupado de los estudios de Fase 1 a 3 (ver Tabla 2).

Pacientes con enfermedad sistémica grave:
En un ensayo en pacientes que fueron evaluados como Clase 3 o 4 de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA en su sigla en inglés) (pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida), El perfil de seguridad en estos pacientes ASA Clase 3 y 4 fue generalmente similar al de los pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3 (ver Tabla 2). Ver sección 5.1.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se reportó 1 caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin ningún efecto colateral significativo. En un estudio de tolerancia en seres humanos se administró sugammadex en dosis de hasta 96 mg/kg. No se reportaron eventos adversos ni eventos adversos graves relacionados con la dosis.

Sugammadex puede eliminarse usando hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Basándose en estudios clínicos, las concentraciones de sugammadex en plasma son reducidas con un filtro de alto flujo 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; código ATC: V03AB35

Mecanismo de acción:
El sugammadex es una ciclodextrina gamma modificada que actúa como agente relajante selectivo de unión *(Selective Relaxant Binding Agent)*. Se conjuga con los agentes bloqueadores neuromusculares rocuronio o vecuronio en el plasma y así reduce la cantidad de agente bloqueador neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o por vecuronio.

Efectos farmacodinámicos:
Se administró sugammadex en dosis que variaron de 0,5 mg/kg a 16 mg/kg en estudios de dosis respuesta con bloqueo inducido con rocuronio (0,6; 0,9; 1,0 y 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y bloqueo inducido con vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con o sin dosis de mantenimiento) a diferentes intervalos de tiempo/profundidad del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

Eficacia clínica y seguridad:
Sugammadex puede ser administrado en diferentes momentos después de la administración de bromuro de rocuronio o de vecuronio:

Reversión de rutina – bloqueo neuromuscular profundo:
En un estudio pivote los pacientes fueron aleatorizados al grupo tratado con rocuronio o con vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o de vecuronio, en 1-2 PTCs, se administraron 4 mg/kg de sugammadex o 70 mcg/kg de neostigmina en orden aleatorio. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 fue:

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

Agente bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 mcg/kg)
Rocuronio N Mediana (minutos) Rango	 37 2,7 1,2-16,1	 37 49,0 13,3-145,7
Vecuronio N Mediana (minutos) Rango	 47 3,3 1,4-68,4	 36 49,9 46,0-312,7

Reversión de rutina – bloqueo neuromuscular moderado:
En otro estudio pivote los pacientes fueron aleatorizados al grupo tratado con rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o de vecuronio, en la reaparición de T_2, se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina en orden aleatorio. 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 (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en la reaparición de T_2 después de rocuronio o vecuronio hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9

Agente bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 mcg/kg)
Rocuronio N Mediana (minutos) Rango	 48 1,4 0,9-5,4	 48 17,6 3,7-106,9
Vecuronio N Mediana (minutos) Rango	 48 2,1 1,2-64,2	 45 18,96 2,9-76,2

Se comparó la reversión producida por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio con la reversión por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio. En la reaparición de T_2 se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina. Sugammadex proporcionó una reversión más rápida del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con la reversión con neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio:

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

Agente bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurio y neostigmina (50 mcg/kg)
N Mediana (minutos) Rango	34 1,9 0,7-6,4	39 7,2 4,2-28,2

Para reversión inmediata:
Se comparó el tiempo hasta la recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina (1 mg/kg) con la recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (1,2 mg/kg) con sugammadex (16 mg/kg, 3 minutos después).

Tabla 6: Tiempo (minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina hasta la recuperación de T_1 al 10%

Bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N Mediana (minutos) Rango	55 4,2 3,5-7,7	55 7,1 3,7-10,5

En un análisis combinado se reportaron los siguientes tiempos de recuperación para 16 mg/kg de sugammadex después de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

Tabla 7: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex 3 minutos después de la administración de rocuronio hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9; 0,8 ó 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 (minutos)	1,5	1,3	1,1
Rango	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuficiencia renal:
Dos estudios abiertos compararon la eficacia y seguridad de sugammadex en pacientes quirúrgicos con y sin insuficiencia renal grave. En un estudio, sugammadex, fue administrado tras el bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTCs (4 mg/kg; N=68); en otro estudio, sugammadex fue administrado en la reaparición de T_2 (2 mg/kg; N=30). La recuperación del bloqueo neuromuscular fue modestamente más prolongada en los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con pacientes sin insuficiencia renal. En estos estudios se reportó bloqueo neuromuscular no residual o recurrente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Efectos sobre el intervalo QT:
En tres estudios clínicos específicos (N=287) sugammadex sólo, sugammadex en combinación con rocuronio o vecuronio y sugammadex en combinación con propofol o sevoflurano no fue asociado con una prolongación del intervalo QT/QTc clínicamente relevante. El ECG integrado y los resultados de eventos adversos en estudios Fase 2-3 apoyan esta conclusión.

Pacientes con obesidad mórbida:
Un ensayo clínico de 188 pacientes diagnosticados con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m^2) investigó el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Los pacientes recibieron 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, según era apropiado para el nivel de bloqueo, dosificados según el peso corporal real o el peso corporal ideal de forma aleatoria, doble ciego. Del análisis conjuntado de la población por nivel de bloqueo y por tipo de agente bloqueador, se observa que la mediana de tiempo hasta la recuperación de la relación de tren de cuatro (TOF) ≥ 0,9 en pacientes a los que se les administró dosis según el peso corporal real (1,8 minutos) fue estadísticamente significativo más rápido (p <0,0001) en comparación con pacientes dosificados por el peso corporal ideal (3,3 minutos).

Pacientes con enfermedad sistémica grave:
Un ensayo clínico de 331 pacientes que fueron evaluados como ASA Clase 3 o 4 investigó la incidencia de arritmias emergentes del tratamiento (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal u otras arritmias cardíacas) después de la administración de sugammadex.
En pacientes que recibieron sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg o 16 mg/kg), la incidencia de arritmias emergentes del tratamiento fue generalmente similar a la neostigmina (dosis

máxima de 50 µg/kg hasta 5 mg) + glicopirrolato (10 µg/kg hasta 1 mg de dosis máxima). El porcentaje de pacientes con bradicardia sinusal emergente del tratamiento fue significativamente menor (p=0,026) en el grupo de sugammadex 2 mg/kg en comparación con el grupo de neostigmina. El porcentaje de pacientes con taquicardia sinusal emergente del tratamiento fue significativamente menor en los grupos de sugammadex 2 mg/kg y 4 mg/kg en comparación con el grupo de neostigmina (p=0,007 y 0,036, respectivamente). El perfil de seguridad en pacientes ASA Clase 3 y 4 fue generalmente similar al de los pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis. Ver sección 4.8.

Población pediátrica:
Un ensayo clínico de 288 pacientes de 2 a <17 años investigó la seguridad y eficacia de sugammadex frente a neostigmina como agente de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. La recuperación del bloqueo moderado a una relación TOF de ≥ 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 del 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, resultados similares a los 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 rocuronio como para vecuronio. Ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de sugammadex a partir de la suma total de las concentraciones de del complejo no unido y del complejo unido del sugammadex. Se asume que los parámetros farmacocinéticos como la depuración y el volumen de distribución son idénticos para el complejo no unido como para el complejo unido de sugammadex en sujetos anestesiados.

Distribución:
El volumen de distribución en estado estacionario de sugammadex es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (basado en un análisis farmacocinético convencional y no compartimental). Ni sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se une a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre total de humanos varones. El sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosis de 1 a 16 mg/kg cuando se lo administra como dosis en bolo IV.

Metabolismo:
En los estudios preclínicos y clínicos no se detectaron metabolitos del sugammadex y sólo se observó excreción renal del producto sin cambios como vía de eliminación.

Eliminación:
En pacientes adultos anestesiados con función renal normal la vida media ($t_{1/2}$) de eliminación de sugammadex es aproximadamente de 2 horas y la depuración plasmática estimada es de aproximadamente 88 mL/min. Un estudio de balance de masa demostró que >90% de la dosis se excretó dentro de las 24 horas. El 96% de la dosis se excretó en la orina, de la cual por lo menos el 95% pudo ser atribuido a sugammadex sin cambios. La excreción en heces o aire exhalado fue inferior al 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos dio como resultado un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio.

Poblaciones especiales:

Ancianos e insuficiencia renal:

En un estudio farmacocinético comparando pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con función renal normal, los niveles de sugammadex en plasma fueron similares durante la primera hora después de la dosificación y, posteriormente, los niveles disminuyeron más rápidamente en el grupo control. La exposición total al sugammadex fue prolongada, dando lugar a una exposición aproximadamente 17 veces mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave. Concentraciones bajas de sugammadex son detectables durante al menos 48 horas después de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un segundo estudio que compara los sujetos con insuficiencia renal moderada o grave con sujetos con función renal normal, la depuración de sugammadex disminuyó progresivamente y la $t_{1/2}$ se prolongó progresivamente con la disminución de la función renal. La exposición fue 2 veces y 5 veces mayor en los sujetos con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente. Las concentraciones de sugammadex ya no eran detectables más allá de 7 días después de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

A continuación, se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de sugammadex estratificados por edad y función renal:

Tabla 8:

Características de los pacientes seleccionados			**Media de los parámetros farmacocinéticos predichos (*CV%)**			
Demografía	Función renal Depuración de creatinina (mL/min)		Depuración (mL/min)		Volumen de distribución en el estado estacionario (L)	Vida media de eliminación (hr)
Adulto	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 años 75 kg	Insuficiencia	Leve Moderada Grave	50 30 10	47 (25) 28 (24) 8 (25)	14 14 15	4 (22) 7 (23) 24 (25)
Anciano	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 años 75 kg	Insuficiencia	Leve Moderada Grave	50 30 10	46 (25) 28 (25) 8 (25)	14 14 15	4 (23) 7 (23) 24 (24)
Adolescente	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 años 56 kg	Insuficiencia	Leve Moderada Grave	48 29 10	40 (24) 24 (24) 7 (25)	11 11 11	4 (23) 6 (24) 22 (25)
Niñez media	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 años 29 kg	Insuficiencia	Leve Moderada Grave	30 18 6	21 (24) 12 (25) 3 (26)	6 6 6	4 (22) 7 (24) 25 (25)
Niñez temprana	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 años 16 kg	Insuficiencia	Leve Moderada Grave	19 12 4	11 (25) 6 (25) 2 (25)	3 3 3	4 (23) 7 (24) 28 (26)

*CV=Coeficiente de Variación

Género:
No fueron observadas diferencias por género.

Raza:
En un estudio realizado en sujetos japoneses y caucásicos sanos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los datos limitados no indican diferencias en los parámetros farmacocinéticos en sujetos de raza negra o afroamericanos.

Peso corporal:
El análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos y ancianos no reveló una relación clínicamente relevante de la depuración y el volumen de distribución con el peso corporal.

Obesidad:
En un estudio clínico en pacientes con obesidad mórbida, se dosificó sugammadex 2 mg/kg y 4 mg/kg de acuerdo con el peso corporal real (n=76) o con el peso corporal ideal (n=74). La exposición a Sugammadex aumentó de forma lineal y dependiente de la dosis después de la administración de acuerdo con el peso corporal real o el peso corporal ideal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con obesidad mórbida y la población general.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad dado el uso de dosis única de sugammadex y dada la ausencia de potencial genotóxico.
Sugammadex no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas a 500 mg/kg/ día lo que representa aproximadamente de 6 a 50 veces más las exposiciones sistémicas en comparación con la exposición en humanos a niveles de dosis recomendadas. Además, no se observaron alteraciones morfológicas de los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad de 4 semanas en ratas y perros. Sugammadex no fue teratogénico en ratas o conejos.

Sugammadex se elimina rápidamente en especies preclínicas, aunque se observó sugammadex residual en los huesos y los dientes de las ratas jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas jóvenes y maduras demuestran que sugammadex no afecta adversamente el color de los dientes o la calidad de los huesos, la estructura ósea, o el metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos sobre la reparación de fracturas y remodelación del hueso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

Ácido clorhídrico 3,7% y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto los mencionados en la sección 6.6. Se reportó incompatibilidad física con verapamilo, ondansetron y ranitidina.

6.3 Período de estabilidad
3 años.

Se ha demostrado que, una vez abierto y diluido, la estabilidad fisicoquímica durante el uso es de 48 horas a una temperatura de 2°C a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido deberá ser utilizado de inmediato. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento
Conservar a una temperatura de 2°C a 30°C. No congelar.
Proteger de la luz.
Cuando el producto no se encuentre protegido de la luz, el vial debe ser usado dentro de los 5 días siguientes.

Para las condiciones de almacenamiento del producto medicinal diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de uso único, cerrado con tapones de goma de clorobutilo de color gris precinto de aluminio y cierre “flip-off”.
El tapón de goma del vial no contiene látex.
Presentaciones: 10 viales de 2 mL
Pueden no comercializarse todas las presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de disposición y otro tipo de manipulación

Bridion puede ser inyectado en la vía intravenosa de una infusión en curso con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 9 mg/mL (solución al 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, glucosa 50 mg/mL (5%) en cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

La línea de infusión debe lavarse adecuadamente (por ejemplo, con cloruro de sodio al 0,9%) entre la administración de Bridion y otros medicamentos.

En pacientes pediátricos, Bridion puede ser diluido utilizando cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) hasta una concentración de 10 mg/ mL (ver sección 6.3).

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser eliminado de acuerdo con las exigencias locales.

Basado en versión **CCDS-MK8616-SOi-092020**