

Material exclusivo para cuerpo Médico

BRIDION®

Solución para inyección

LPI-MK8616-SOi-042020

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Bridion® 100 mg/mL solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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 para inyección (Inyección)

Solución clara e incolora a ligeramente amarilla

El pH está entre 7 y 8 y la osmolalidad entre 300 y 500 mOsm/Kg

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

4.2 Posología y método de administración

Sugammadex sólo debería ser administrado por un anestesista 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:*Reversión de rutina:

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 de alrededor de 3 minutos (ver sección 5.1)

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.

Repetición 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 debería controlar cuidadosamente al paciente para determinar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:

Para información con respecto a tiempos de espera para la repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver sección 4.4.

*Información adicional sobre poblaciones especiales*Deterioro renal:

Para deterioro renal leve y moderado (depuración de creatinina ≥ 30 y < 80 mL/min): las recomendaciones de dosis son idénticas que para los adultos, que no presentan falla renal.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con deterioro renal severo (incluidos los pacientes que requieren diálisis (CrCl < 30 mL/min)) (ver sección 4.4).

Estudios en pacientes con falla renal severa no proveen suficiente información de seguridad que soporten el uso de sugammadex en estos pacientes. (Ver también sección 5.1.)

Pacientes ancianos:

Después de la administración de sugammadex en la reaparición de T₂ luego de un bloqueo inducido con rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T₄/T₁ 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 mórbidamente obesos, la dosis de sugammadex debería basarse en el peso corporal real. Se deberían seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Deterioro hepático:

Para el deterioro hepático leve a moderado: no se requieren ajustes de la dosis, porque sugammadex se excreta principalmente por vía renal.

No han sido realizados estudios en pacientes con falla hepática. Se debería tener precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes con deterioro hepático severo o cuando el deterioro hepático está acompañado de coagulopatía (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

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

Niños y adolescentes:

Para la reversión de **rutina** del bloqueo inducido con rocuronio en la reaparición de T₂ en niños y adolescentes (2–17 años) se recomiendan 2 mg/Kg de sugammadex. No se han investigado otras situaciones de reversión de rutina y por lo tanto no se las recomienda hasta que haya más datos disponibles.

No se ha investigado la reversión **inmediata** en niños y adolescentes, y por lo tanto no se la recomienda hasta que haya más datos disponibles.

Bridion® 100 mg/mL puede ser diluido a 10 mg/mL para aumentar la exactitud de la dosificación en la población pediátrica (ver sección 6.4).

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.

Método de Administración

sugammadex debería ser administrado por vía intravenosa en inyección en bolo única. La inyección en bolo debería ser administrada rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una vía intravenosa existente. (ver sección 6.4). Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo única en los estudios clínicos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias especiales y precauciones de usoMonitoreo 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 peri 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 debería proporcionar una ventilación adecuada.

Efecto sobre la hemostasis:

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/Kg y 16 mg/Kg de sugammadex resultaron en una prolongación máxima significativa de aPTT en un 17 y 22% respectivamente y de PT (INR) en un 11 y 22% respectivamente. Este límite significa que las prolongaciones aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (\leq 30 minutos). De acuerdo con la base de datos clínica (N=3519) no hubo efecto clínico relevante de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones de sangrado peri o post operatorias.

En un estudio específico en 1184 pacientes quirúrgicos quienes fueron tratados concomitantemente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en aPTT y PT(INR) asociados con sugammadex 4 mg/Kg, lo que no se traduce en un aumento en el riesgo de sangrado con sugammadex en comparación con el tratamiento habitual.

En experimentos *in vitro* la prolongación adicional de aPTT y PT fue notada para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatrán. Considerando la naturaleza transitoria de la prolongación limitada de aPTT y PT causada por sugammadex solo o en combinación con estos anticoagulantes, es poco probable que sugammadex tenga un riesgo aumentado de sangrado.

Dado que el riesgo de sangrado no ha sido estudiado sistemáticamente a dosis más altas que sugammadex 4 mg/Kg, los parámetros de coagulación deberían ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo con la práctica clínica de rutina en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que están utilizando 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 sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), se observó una incidencia del 0.20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular basado en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica. El uso de dosis más bajas de las recomendadas puede llevar a un incremento en el riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no es recomendado. (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: Readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión de rutina (hasta 4mg/Kg de sugammadex):

| Tiempo de espera mínimo | Agente de Bloqueo Neuromuscular (NMBA) y dosis a ser administrada |
|-------------------------|---|
| 5 minutos | 1.2 mg/kg rocuronio |
| 4 horas | 0.6 mg/kg rocuronio o 0.1 mg/kg vecuronio |

Cuando se administra rocuronio 1.2 mg/Kg dentro de los 30 minutos después de la reversión con sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular puede ser retrasado por aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede ser acertada por aproximadamente 15 minutos.

Según la farmacocinética, al modelar el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la reutilización de 0.6 mg/Kg de rocuronio o 0.1 mg/Kg de vecuronio después de la reversión de rutina con sugammadex, este debería ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debería ser 1.2 mg/Kg.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión inmediata (16 mg/Kg de sugammadex):

En casos muy excepcionales donde esto sea requerido, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes de que el tiempo de espera recomendado haya pasado, se debería utilizar un **agente bloqueador neuromuscular no esteroide**. El inicio de un agente de bloqueo neuromuscular despolarizante podría ser más lento del esperado, debido a que una fracción substancial de receptores nicotínicos postsinápticos pueden ser aún ocupados por el agente de bloqueo neuromuscular.

Deterioro renal:

Sugammadex no es recomendado en pacientes con deterioro renal severo, incluyendo aquellos que requieren diálisis (ver sección 5.1.).

Interacciones causadas por el efecto duradero de rocuronio o de vecuronio:

Cuando en el período postoperatorio se utilicen medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular se debería prestar especial atención a la posibilidad de reaparición del bloqueo neuromuscular. Por favor, remitirse a la información para prescribir de rocuronio o de vecuronio para una lista de medicamentos 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 de captura:

Debido a la administración de sugammadex, ciertos medicamentos 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 medicamento, la administración de un medicamento 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 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 neuromuscular. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del medicamento que causó el desplazamiento. En situaciones en las que puedan preverse interacciones por desplazamiento potenciales, se debería controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro medicamento dentro de un período de 7.5 horas 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 leve (movimiento, tos, gesticulación y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras continúa la anestesia, se deberán 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. Han sido reportados casos aislados de bradicardia con paro cardíaco (ver sección 4.8.).

Los pacientes deberían ser estrechamente monitoreados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos, tales como atropina, debería ser instituido si se observa bradicardia clínicamente significativa.

Deterioro hepático:

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con deterioro hepático. Los pacientes con deterioro hepático severo deberían ser tratados con gran cuidado. En caso de deterioro hepático acompañado de coagulopatías ver la información sobre el efecto en la 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 para la reversión de agentes bloqueadores neuromusculares que no sean rocuronio o vecuronio:

No se debería utilizar sugammadex para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **no esteroides** como por ejemplo succinilcolina o compuestos benzilisoquinólicicos.

No se debería utilizar sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **esteroides** 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 ej., daño hepático severo), pueden estar asociadas con tiempos de recuperación más prolongados.

Hipersensibilidad al fármaco:

Los médicos deberían estar preparados para 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 “exenta de sodio”. Si se necesita administrar más de 2,4 mL de solución, esto debería tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La información incluida en este punto se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros medicamentos, 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. De acuerdo con estos datos, no se prevén interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, con la excepción de los siguientes:

Para el toremifeno y el ácido fusídico no pudieron excluirse interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de 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 potencialmente la eficacia de sugammadex (ver también sección 4.4):

Toremifeno:

Para el toremifeno, que tiene una afinidad de unión por sugammadex relativamente alta y para el cual, concentraciones plasmáticas relativamente altas podrían 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 del 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 una reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase de post-operatorio, ya que la velocidad de infusión del ácido fusídico es por un período de varias horas y los niveles sanguíneos son acumulativos durante 2-3 días.

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

Anticonceptivos hormonales:

Se prevé que la interacción entre 4 mg/Kg de sugammadex y un progestágeno podría disminuir la exposición al progestágeno (34% del ABC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria de un anticonceptivo oral 12 horas después, la cual podría llevar a una reducción de la eficacia. Para los estrógenos se prevé 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 **orales** esteroideos (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. Esta interferencia se observó en muestras de plasma con concentraciones de sugammadex de 100 mcg/mL.

Población pediátrica:

No se realizaron estudios de interacción formales. Para la población pediátrica también se deberían tener en cuenta las interacciones mencionadas anteriormente para adultos y las advertencias en la sección 4.4.

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 debe tener precaución al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna. En estudios en animales se demostró que el sugammadex se excreta en la leche materna. La absorción oral de las ciclodextrinas en general es baja y no se anticipan efectos en el lactante después de una dosis única en la mujer en lactancia.

4.7 Efectos en la habilidad para manejar y utilizar máquinas

Bridion® no tiene influencia conocida en la habilidad para manejar y utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

La seguridad de sugammadex ha sido evaluada en 3519 sujetos únicos a través de una base de datos de seguridad fase I-III agrupada.

En estudios controlados con placebo en donde sujetos recibieron anestesia y/o agentes de bloqueo neuromuscular (1078 sujetos expuestos a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con sugammadex y al menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Tabla 2: Porcentaje de exposiciones a sujetos que reciben anestesia y / o Agentes bloqueadores neuromusculares en estudios controlados con placebo, agrupados de Fase I-III con incidencia de reacciones adversas $\geq 2\%$ y al menos el doble de frecuencia en comparación con placebo

| Clase del órgano del sistema | Reacción Adversa (término preferido) | Sugammadex | Placebo |
|---|---|------------|---------|
| | | (N=1078) | (N=544) |
| | | % | % |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento | Complicación de la vía aérea de anestesia | 4 | 0 |
| | Complicación anestésica | 3 | <1 |

| Clase del órgano del sistema | Reacción Adversa (término preferido) | Sugammadex | Placebo |
|---|---------------------------------------|------------|---------|
| | | (N=1078) | (N=544) |
| | | % | % |
| | Hipotensión durante el procedimiento | 3 | 2 |
| | Complicación durante el procedimiento | 2 | 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Tos | 5 | 2 |

En estudios clínicos el término reportado por el investigador para complicaciones resultantes de anestesia y cirugía fueron agrupados en las categorías de eventos adversos indicadas abajo e incluidas en los siguientes:

Complicaciones de la vía área por anestesia:

Las complicaciones de la vía área por anestesia incluyen asincronía contra el tubo endotraqueal, tos, asincronía leve con el ventilador, reacción de excitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento de anestesia o durante la cirugía, o no acople con la ventilación mecánica (respiración espontánea del paciente, procedimiento anestésico relacionado)

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, gesticulación o succión del tubo endotraqueal. (Ver sección 4.4. Anestesia Superficial).

Complicaciones del procedimiento:

Las complicaciones del procedimiento incluyen tos, taquicardia, bradicardia, movimiento y 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 sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la intensidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), una incidencia del 0.20% fue observada para la recurrencia del bloqueo neuromuscular como sobre la base de monitoreo neuromuscular o evidencia clínica (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis en algunos pacientes y voluntarios (para información de voluntarios, ver información en voluntarios sanos más adelante). En estudios clínicos de pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron reportadas de forma poco común y para los reportes post-comercialización, esa frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron desde reacciones cutáneas aisladas hasta reacciones sistémicas serias (por ejemplo, anafilaxis, shock anafiláctico) y han ocurrido en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

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

Información en voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado, doble ciego examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos administrando hasta 3 dosis repetidas de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/Kg (N=151) o sugammadex 16 mg/Kg (N=148). Reportes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité ciego. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue 1.3%, 6.6% y 9.5% en los grupos de placebo, sugammadex 4 mg/Kg y sugammadex 16 mg/Kg, respectivamente. No hubo reportes de anafilaxis tras administración de placebo o sugammadex 4 mg/Kg. Hubo un caso único de anafilaxis adjudicada tras 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 anafilaxis, todos tras administración de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia 2.0%).

La reacción adversa más común en voluntarios sanos agrupados fue disgeusia (10%).

Bradycardia marcada:

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:

En datos post-comercialización y en un estudio clínico dedicado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se informó broncoespasmo como evento adverso posiblemente relacionado. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debería ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Una base de datos limitada sugiere que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/Kg) en niños era similar al observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida

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

Pacientes con enfermedad sistémica grave:

En un estudio en pacientes que fueron evaluados como American Society of Anesthesiologists (ASA) Clase 3 o 4 (pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida), el perfil de reacción adversa en estos pacientes ASA Clase 3 y 4 fue generalmente similar a 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 informó 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 informaron eventos adversos ni eventos adversos serios relacionados con la dosis.

Sugammadex puede ser eliminado usando hemodiálisis con filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Basados en estudios clínicos, la concentración de sugammadex en plasma es reducida con filtros de alto flujo en cerca del 70% después de 3 – 6 horas de sesión de diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción:

Sugammadex es una ciclodextrina gamma modificada que actúa como agente selectivo de unión relajante. Se conjuga con los agentes bloqueadores neuromusculares rocuronio o vecuronio en el plasma y 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) en diferentes puntos temporales/profundidades 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 pivotal 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 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 | 37 | 37 |
| Mediana (minutos) | 2,7 | 49,0 |
| Rango | 1,2-16,1 | 13,3-145,7 |
| Vecuronio | | |
| N | 47 | 36 |
| Mediana (minutos) | 3,3 | 49,9 |
| Rango | 1,4-68,4 | 46,0-312,7 |

Reversión de rutina – bloqueo neuromuscular moderado:

En otro estudio pivotal los pacientes fueron aleatorizados al grupo tratado con rocuronio o con 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 | 48 | 48 |
| Mediana (minutos) | 1,4 | 17,6 |
| Rango | 0,9-5,4 | 3,7-106,9 |
| Vecuronio | | |
| N | 48 | 45 |
| Mediana (minutos) | 2,1 | 18,9 |
| Rango | 1,2-64,2 | 2,9-76,2 |

Se comparó la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio con sugammadex con la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio con neostigmina. En la reaparición de T₂ 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 T₂ después de rocuronio o cisatracurio hasta la recuperación de la relación T₄/T₁ a 0,9

| Agente bloqueador neuromuscular | Régimen de tratamiento | |
|---------------------------------|----------------------------------|--|
| | Rocuronio y sugammadex (2 mg/Kg) | Cisatracurio y neostigmina (50 mcg/Kg) |
| N | 34 | 39 |
| Mediana (minutos) | 1,9 | 7,2 |
| Rango | 0,7-6,4 | 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 T₁ al 10%

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

En un análisis combinado se informaron 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 rocuronio hasta la recuperación de la relación T₄/T₁ a 0,9; 0,8 o 0,7

| | T ₄ /T ₁ a 0,9 | T ₄ /T ₁ a 0,8 | T ₄ /T ₁ a 0,7 |
|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| N | 65 | 65 | 65 |
| Mediana (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 seguridad y eficacia de sugammadex en pacientes quirúrgicos con o sin deterioro renal severo. En un estudio, sugammadex fue administrado seguido del bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTCs (4mg/Kg; N=68); en otro estudio, sugammadex fue administrado con reaparición de T₂ (2mg/Kg; N=30). La recuperación del bloqueo neuromuscular fue moderadamente larga para pacientes con insuficiencia renal relativa a pacientes sin insuficiencia renal. Bloqueo neuromuscular residual o recurrente no fue reportado para pacientes con deterioro renal severo en estos estudios.

Efectos sobre el intervalo QTc:

En tres estudios clínicos dedicados (N=287) a sugammadex solo, sugammadex en combinación con rocuronio o vecuronio y sugammadex en combinación con propofol o sevoflurano, no estuvo asociado con una prolongación del QT/QTc clínicamente relevante. El ECG integrado y los resultados de los eventos adversos de estudios Fase 2-3 dan soporte a esta conclusión.

Pacientes con obesidad mórbida:

Un estudio de 188 pacientes que fueron diagnosticados con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 Kg / m²) 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 sea apropiado para el nivel de bloqueo, dosificados según el peso corporal real o el peso corporal ideal de forma aleatoria, doble ciego. Agrupados por la profundidad de bloqueo y el agente de bloqueo neuromuscular, el tiempo medio para recuperarse a una proporción de tren de cuatro (TOF) $\geq 0,9$ en pacientes dosificados por peso corporal real (1,8 minutos) fue estadísticamente significativamente más rápido ($p < 0,0001$) en comparación con pacientes dosificados por peso corporal ideal (3,3 minutos).

Pacientes con enfermedad sistémica grave:

Un estudio 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 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 2 mg/Kg y 4 mg/Kg de sugammadex en comparación con el grupo de neostigmina ($p = 0,007$ y $0,036$, respectivamente). El perfil de reacciones adversas en pacientes de Clase ASA 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.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

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

Distribución:

El volumen de distribución observado en estado basal de sugammadex es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (de acuerdo con el análisis farmacocinético convencional, 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 entera de humanos varones. 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 de 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 2 horas y la depuración plasmática estimada es aproximadamente 88 mL/min. Un estudio de balance de masa demostró que >90% de la dosis se excretaba dentro de las 24 horas. El 96% de la dosis se excretó en la orina, del cual por lo menos el 95% pudo ser atribuido a sugammadex sin cambios. La excreción en heces o aire espirado fue inferior al 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos dio como resultado un aumento de la eliminación renal de rocuronio conjugado.

*Poblaciones especiales:*Insuficiencia renal y edad:

En un estudio farmacocinético que comparó pacientes con deterioro renal severo y pacientes con función renal normal, los niveles de sugammadex en plasma fueron similares durante la primera hora después de administrar la dosis y posteriormente los niveles disminuyeron más rápido en el grupo control. Fue prolongada la exposición total de sugammadex, conllevando a 17 veces más exposición en pacientes con deterioro renal severo. Concentraciones bajas de sugammadex son detectables por al menos 48 horas después de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa.

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

Un resumen de los parámetros farmacocinéticos de sugammadex estratificados por edad y función renal es presentado a continuación:

Tabla 8:

| Características de los pacientes seleccionados | | | | Media de los parámetros farmacocinéticos previstos (CV*%) | | |
|--|--|------|-----|---|---|-------------------------------|
| Demografía | Función renal Depuración de creatinina (mL/min) | | | Depuración (mL/min) | Volumen de distribución en estado basal (L) | Vida media de eliminación (h) |
| Adultos | Normal | | 100 | 88 (22) | 12 | 2 (21) |
| 40 años | Falla | Leve | 50 | 51 (22) | 13 | 4 (22) |

| | | | | | | |
|--------------|--------|----------|----|---------|----|---------|
| 75 kg | | Moderada | 30 | 31 (23) | 14 | 6 (23) |
| | | Severa | 10 | 9 (22) | 14 | 19 (24) |
| Ancianos | Normal | | 80 | 75 (23) | 12 | 2 (21) |
| 75 años | Falla | Leve | 50 | 51 (24) | 13 | 3 (22) |
| 75 kg | | Moderada | 30 | 31 (23) | 14 | 6 (23) |
| | | Severa | 10 | 9 (22) | 14 | 19 (23) |
| Adolescentes | Normal | | 95 | 77 (23) | 9 | 2 (22) |
| 15 años | Falla | Leve | 48 | 44 (23) | 10 | 3 (22) |
| 56 kg | | Moderada | 29 | 27 (22) | 10 | 5 (23) |
| | | Severa | 10 | 8 (21) | 11 | 17 (23) |
| Niños | Normal | | 51 | 37 (22) | 4 | 2 (20) |
| 7 años | Falla | Leve | 26 | 19 (22) | 4 | 3 (22) |
| 23 kg | | Moderada | 15 | 11 (22) | 4 | 5 (22) |
| | | Severa | 5 | 3 (22) | 5 | 20 (25) |

*CV=coeficiente de variación

Género:

No se observaron diferencias entre los géneros.

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 afroamericana.

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 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 de Seguridad Preclínica

No fueron realizados estudios de carcinogenicidad dado el uso propuesto de dosis única de sugammadex y dada la ausencia de potencial genotóxico.

Sugammadex no alteró la fertilidad en machos y hembras en ratas a 500 mg/Kg/día representando exposiciones aproximadamente 6 a 50 veces más altas en comparación con exposiciones en humanos a los niveles de dosificación recomendados. Adicionalmente, no se hallaron alteraciones morfológicas en órganos reproductivos de machos y hembras en estudios de toxicidad de 4 semanas en ratas y perros. Sugammadex no fue teratogénico en ratas o conejos.

Sugammadex es depurado rápidamente en especies preclínicas, aunque se observó sugammadex residual en huesos y dientes de ratas juveniles. Estudios preclínicos en ratas adultas jóvenes y maduras demostraron que sugammadex no afecta adversamente el color de los dientes o calidad de los huesos, estructura de los huesos, o metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos en la reparación de fracturas y remodelación ósea.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico 3.7% y/o hidróxido de sodio (para ajustar pH)

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.4 Se ha reportado incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

6.3 Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a una temperatura no mayor de 30° C protegido de la luz. No congelar.

6.4 Precauciones especiales para disposición y otras manipulaciones

Bridion® se puede inyectar en la línea intravenosa de una infusión que se ejecuta 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 lactato de Ringer, solución Ringer y glucosa 50 mg/mL (5%) en cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

La línea de infusión debería ser lavada adecuadamente (p. ej., con 0.9% de cloruro de sodio) entre la administración de Bridion® y otros medicamentos.

Para pacientes pediátricos Bridion® puede diluirse utilizando cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) a una concentración de 10 mg/mL.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

BRIDION®

Solución para inyección

LPI-MK8616-SOi-042020

7. Disponibilidad

Bridion® 200 mg/2 mL, caja por x 10 viales Reg. Sanitario No. INVIMA 2019 M-0010263-R1.

8. Fecha de revisión del documento

Enero de 2021