

BRIDION® 100 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA

(Sugammadex)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Bridion 100 mg/mL solución inyectable intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 mL contiene sugammadex sódico equivalente a 100 mg de sugammadex.

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

Excipiente(s):

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora a ligeramente amarilla.

El pH es entre 7 y 8, y la osmolaridad es entre 300 y 500 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

4.2 Posología y modo de administración

Sugammadex solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de un anestesiólogo. Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular.

La dosis recomendada de sugammadex (2, 4 o 16 mg/kg intravenoso) depende del nivel de bloqueo neuromuscular que será revertido, así como la rapidez con la cual se desea la reversión.

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.

Sugammadex puede usarse 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 al menos 1-2 conteos postetánicos (CPT) después del bloqueo inducido por rocuronio o por vecuronio. La mediana del tiempo para la recuperación de la razón T_4/T_1 a 0,9 es de aproximadamente 3 minutos (ver la sección 5.1).

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si hubo recuperación espontánea por lo menos hasta la

reaparición de T_2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo para la recuperación de la razón T_4/T_1 a 0,9 es de aproximadamente 2 minutos (ver la sección 5.1).

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina se traducirá en una mediana del tiempo ligeramente más corta para recuperar la razón T_4/T_1 a 0,9 del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio (ver la sección 5.1).

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

Si hay necesidad clínica de una reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administra una dosis de 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 una mediana del tiempo hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos (ver la sección 5.1).

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

Readministración de sugammadex:

En la situación excepcional de recurrencia postquirúrgica del bloqueo neuromuscular (ver la sección 4.4) después de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda una dosis repetida de 4 mg/kg de sugammadex. Subsecuentemente a una segunda dosis de sugammadex, el paciente debe ser mantenido bajo observación estrecha para verificar el retorno sostenido de la función neuromuscular.

Readministración de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:

Para los tiempos de espera para la readministración de rocuronio o vecuronio después de sugammadex, ver la 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 posológicas son las mismas que para adultos sin insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa (incluye pacientes que requieren diálisis (DCr < 30 mL/min)) (ver la sección 4.4).

Los estudios en pacientes con insuficiencia renal severa no aportan suficiente información de seguridad que respalde el uso de sugammadex en estos pacientes. Ver también la sección 5.1.

Pacientes ancianos:

Después de la administración de sugammadex en la reaparición de T_2 después de un bloqueo inducido por rocuronio, la mediana del tiempo para la recuperación de la razón T_4/T_1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos; en adultos ancianos (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en los ancianos fueron ligeramente más prolongados, se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que para los adultos (ver la sección 4.4).

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, la dosis de sugammadex se debe basar en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que para los adultos.

Insuficiencia hepática:

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

No se han hecho estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe proceder con cautela cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática severa o cuando la insuficiencia hepática está acompañada por una coagulopatía (ver la sección 4.4).

Modo de administración

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en forma de una única inyección en bolo. La inyección en bolo se debe aplicar rápidamente, en un lapso de 10 segundos, en una vía intravenosa presente (ver la sección 6.6). Sugammadex solamente se ha administrado en forma de una inyección única en bolo en ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias especiales y precauciones para usar

Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:

El soporte ventilatorio es obligatorio para todos los pacientes hasta que la respiración espontánea adecuada sea restaurada después del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros medicamentos usados en el período peri y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria y, por tanto, todavía se podría requerir soporte ventilatorio.

Si el bloqueo neuromuscular recurre después de la extubación, se debe proporcionar soporte ventilatorio adecuado.

Efecto sobre la hemostasia:

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex indujeron prolongaciones medias máximas de TTPa de 17% y 22%, respectivamente, y de TP (INR) de 11% y 22%, respectivamente. Estas limitadas prolongaciones medias de TTPa y de TP (INR) fueron de corta duración (\leq 30 minutos). De acuerdo con la base de datos clínicos (n = 3519), no hubo efectos clínicamente relevantes de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones hemorrágicas peri o postoperatorias.

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

En experimentos in vitro se encontró prolongación adicional de TTPa y de TP con sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxabán y dabigatrán. Considerando la naturaleza transitoria de la limitada prolongación de TTPa y de TP causada por sugammadex solo o añadido a estos anticoagulantes, es improbable que sugammadex comporte un elevado riesgo de sangramiento. Dado el riesgo de sangrado no se ha estudiado sistemáticamente en dosis de sugammadex más altas de 4 mg/kg, los parámetros de coagulación (Ej. TP y TTP) deben ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo con la práctica clínica habitual en pacientes con coagulopatías conocidos y en pacientes que usan anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Recurrencia del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis marcada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N = 2022), se observó una incidencia de 0,20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular como base en el monitoreo neuromuscular o pruebas clínicas. El uso de dosis más bajas que las dosis recomendadas puede conducir a un mayor riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la inversión inicial y no se recomienda (ver sección 4.2 y sección 4.8).

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

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

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

Cuando rocuronio 1,2 mg/kg se administra dentro de 30 minutos después de la inversión con Bridion, el inicio del bloqueo neuromuscular puede retrasarse hasta aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede acortarse hasta aproximadamente 15 minutos.

Con base en el modelado farmacocinético, 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 después de la reversión de rutina con sugammadex debe ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe ser 1,2 mg/kg.

Readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión inmediata (16 mg/kg de sugammadex):

Para los casos muy raros en los que se pudiera requerir esta readministración, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere el bloqueo neuromuscular antes de que se haya cumplido el tiempo de espera recomendado, se debe usar un **agente bloqueante neuromuscular no esteroideo**. El inicio de la acción de un agente bloqueante neuromuscular despolarizante pudiera ser más lento que lo esperado, debido a que una fracción sustancial de receptores nicotínicos postsinápticos aún podrían estar ocupados por el agente bloqueante neuromuscular.

Insuficiencia renal:

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

Interacciones causadas por el efecto duradero de rocuronio o vecuronio:

Cuando se usan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el período postoperatorio se debe prestar atención especial a la posibilidad de recurrencia del bloqueo neuromuscular. Consulte el prospecto interno de rocuronio o vecuronio para obtener una lista de los medicamentos específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. En caso de que se observe recurrencia del bloqueo neuromuscular, el paciente podría requerir ventilación mecánica y la readministración de sugammadex (ver la sección 4.2).

Interacciones potenciales:

- Interacciones de captura:

Debido a la administración de sugammadex, algunos medicamentos pueden ser menos eficaces debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) (ver la sección 4.5, anticonceptivos hormonales).

Si se observa una situación de este tipo, se recomienda al médico que considere la readministración del medicamento, la administración de un producto terapéuticamente equivalente (preferiblemente de una clase química diferente) y/o intervenciones no farmacológicas, según sea lo apropiado.

- Interacciones de desplazamiento:

Debido a la administración de ciertos medicamentos después de sugammadex, teóricamente rocuronio o vecuronio podrían ser desplazados de la unión a sugammadex. Las interacciones de desplazamiento solamente son posibles para unas pocas sustancias farmacéuticas (toremifeno y ácido fusídico, ver la sección 4.5). En consecuencia, se puede observar una recurrencia del bloqueo neuromuscular. En esta situación, el paciente debe estar ventilado. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento en caso de una infusión. En situaciones en las que se pueden anticipar las potenciales interacciones de desplazamiento, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar signos de recurrencia del bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro producto que se haga dentro de un período de 7,5 horas después de la administración de sugammadex.

Anestesia superficial:

Cuando el bloqueo neuromuscular fue revertido de forma intencional en medio de la anestesia en ensayos clínicos, se observaron signos de anestesia ligera ocasional (movimiento, tos, espasmos faciales y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras se continúa la anestesia, se deben administrar dosis adicionales del anestésico y/o del opioide según el criterio clínico.

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 cardíaco (ver la sección 4.8.). Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Si se observa bradicardia clínicamente significativa se debe administrar tratamiento con agentes anticolinérgicos, como atropina.

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben tratarse con precaución. En caso de que la insuficiencia hepática esté acompañada por una coagulopatía, ver la información acerca del efecto sobre la hemostasia.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

Sugammadex no ha sido estudiado en pacientes que reciben rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso para reversión de agentes bloqueadores neuromusculares que no sean rocuronio o vecuronio:

Sugammadex no se debe utilizar para revertir el bloqueo inducido por bloqueantes neuromusculares **no esteroideos**, como succinilcolina o compuestos derivados benzilisoquinólicos.

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 estas situaciones. Se dispone de datos limitados acerca de la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero no se recomienda usar sugammadex en esta situación.

Retardo de la recuperación:

Las situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, como enfermedad cardiovascular, edad avanzada (ver la sección 4.2 sobre el tiempo de recuperación en pacientes ancianos) o estados edematosos (Ej. Insuficiencia hepática severa) pueden asociarse con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Pacientes con una dieta baja 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 se debe tener en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La información de esta sección se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros medicamentos, experimentos no-clínicos, ensayos clínicos y simulaciones con un modelo que considera el efecto farmacodinámico de los bloqueantes neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los bloqueantes neuromusculares y sugammadex. Con base en

estos datos, no se esperan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, exceptuando los siguientes:

Para toremifeno, flucloxacolina y ácido fusídico no se pueden excluir interacciones de desplazamiento (no se esperan interacciones de captura clínicamente relevantes).

Para anticonceptivos hormonales no se puede excluir una interacción de captura clínicamente relevante (no se esperan interacciones por desplazamiento).

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

Toremifeno:

Para toremifeno, que tiene una constante de afinidad de unión relativamente alta para Sugammadex y para lo cual concentraciones plasmáticas relativamente altas pudieran estar presentes, podría ocurrir cierto desplazamiento de vecuronio o rocuronio del complejo con sugammadex. La recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9 podría, por tanto, estar retrasada en pacientes que han recibido toremifeno el mismo día de la cirugía.

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede generar cierto retraso en la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9. Sin embargo, no se espera recurrencia del bloqueo neuromuscular en la fase postoperatoria, dado que la infusión del ácido fusídico se realiza en varias horas y los niveles sanguíneos se acumulan durante 2 a 3 días.

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

Anticonceptivos hormonales:

Se prevé que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34% del ABC) similar a la que se observa cuando una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. Para los estrógenos se espera que el efecto sea menor. 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 un progestágeno solo). Si sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral, la paciente debe referirse a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis en el prospecto del anticonceptivo oral. En caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe utilizar un anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

En general, sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción de la determinación de progesterona en suero. Se observa interferencia con esta prueba a concentraciones plasmáticas de 100 µg/mL de sugammadex.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos clínicos disponibles para mujeres embarazadas expuestas a sugammadex.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal.

No administre en mujeres embarazadas a menos que a criterio médico el balance riesgo / beneficio sea favorable.

Se debe tener 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 la excreción de sugammadex en la leche materna. La absorción oral de ciclodextrinas es, por lo general, baja y no se esperan efectos sobre el lactante después de la administración de una dosis única a la madre durante el período de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Efectos Adversos

La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3519 sujetos únicos a través de La Fase Agrupada I-III base de datos de seguridad.

En el subconjunto agrupado de ensayos controlados con placebo donde los sujetos recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1078 sujetos expuestos a sugammadex en comparación con 544 con placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con sugammadex y por lo menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Porcentaje de sujetos expuestos recibiendo anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares en estudios controlados con placebo Fase I-III con efectos adversas de incidencia $\geq 2\%$ y al menos el doble de frecuencia en comparación con placebo.

Sistema de Órganos	Efectos Adversos	Sugammadex	Placebo
		(N=1078)	(N=544)
		%	%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones de las vías aéreas por anestesia	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión en el proceso	3	2
	Complicación en el proceso	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	5	2

En los estudios clínicos, el investigador reportó términos para complicaciones resultantes de anestesia o cirugía, agrupados en las siguientes categorías de eventos adversos, e incluyeron los siguientes:

Complicación de Vía Aérea por Anestesia:

Las complicaciones de vías aéreas por anestesia incluyeron resistencia al tubo endotraqueal, tos, resistencia leve, reacción de excitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o contra respiración (respiración espontánea del paciente, procedimiento relacionado con anestesia).

Complicaciones de Procedimiento:

Las complicaciones de procedimiento incluyeron tos, taquicardia, bradicardia, movimiento e incremento de la frecuencia cardíaca.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Recurrencia del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis marcada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N = 2022), se observó una incidencia de 0,20% de recurrencia del bloqueo neuromuscular como base en el monitoreo neuromuscular o pruebas clínicas (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad a la droga:

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener

información sobre los voluntarios, ver Información sobre voluntarios sanos más adelante). En ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron reportadas infrecuentemente, y se desconoce la frecuencia de los reportes postcomercialización.

Estas reacciones variaron de reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas serias (a saber, anafilaxia, choque anafiláctico) y ocurrieron en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Los síntomas asociados con estas reacciones pueden ser: rubicundez, urticaria, erupción eritematosa, hipotensión (severa), taquicardia, edema de lengua, edema de faringe, broncoespasmo y eventos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad severas pueden ser fatales.

Información en voluntarios sanos:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, se examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad de drogas 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). Informes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité cegado. La incidencia de hipersensibilidad adjudicado fue de 1,3%, 6,6% y 9,5% en el placebo, sugammadex 4 mg/kg y sugammadex 16 mg/kg respectivamente. No hubo informes de anafilaxia después de placebo o sugammadex 4 mg/kg. No hubo un solo caso de anafilaxia adjudicada después de la primera dosis de sugammadex 16 mg / kg (incidencia 0,7%). No hubo evidencia de aumento de la frecuencia o la gravedad de la hipersensibilidad al repetirse la dosis de sugammadex.

En un estudio previo de diseño similar, hubo tres casos juzgados de anafilaxia, todos después de sugammadex 16 mg / kg (incidencia 2,0%).

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

Bradicardia marcada:

Después de la comercialización se han observado casos aislados de bradicardia marcada y bradicardia con paro cardíaco en minutos después de la administración de sugammadex (ver la sección 4.4).

Otros efectos adversos: Hiposmia, vértigo, rinitis, sensación de malestar abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pulmonares:

En datos de postcomercialización y en un ensayo clínico dedicado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se reportó broncoespasmo como un evento 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 ocurrencia de broncoespasmo.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos se reportó un caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin efectos adversos significativos. En un estudio de tolerancia en humanos se administró sugammadex a dosis de hasta 96 mg/kg. No se reportaron eventos adversos relacionados con la dosis ni eventos adversos serios.

Sugammadex puede eliminarse mediante hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Los ensayos clínicos indican que las concentraciones plasmáticas de sugammadex son reducidas hasta en 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas con un filtro de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos terapéuticos, código ATC: V03AB35

Mecanismo de acción:

Sugammadex es una gamma-ciclodextrina modificada, que es un agente selectivo de unión a relajantes. Sugammadex 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 a dosis desde 0,5 mg/kg hasta 16 mg/kg en estudios de la relación dosis-respuesta del bloqueo inducido por rocuronio (0,6; 0,9; 1,0 y 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y del bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con y sin dosis de mantenimiento) a diferentes tiempos/profundidades del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis-respuesta.

Eficacia clínica y seguridad:

Sugammadex se puede administrar a diferentes tiempos después de la administración de bromuro de rocuronio o de vecuronio:

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular profundo:

En un ensayo pivote los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de rocuronio o de vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o de vecuronio, a 1-2 CPT, se administraron dosis de 4 mg/kg de sugammadex o 70 µg/kg de neostigmina en orden aleatorio. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o de neostigmina hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9 fue:

Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a bloqueo neuromuscular profundo (1-2 CPT) después de rocuronio o de vecuronio hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9

Agente bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 µg/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 pivote los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de rocuronio o de vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, a la reaparición de T_2 , se administró sugammadex 2 mg/kg o neostigmina 50 µg/kg en orden aleatorio. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o de neostigmina hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9 fue:

Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a la reaparición de T_2 después de rocuronio o de vecuronio hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9

Agente bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 µg/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

La reversión por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio se comparó con la reversión por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio. A la reaparición de T_2 se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 µg/kg de neostigmina. Sugammadex produjo una reversión más rápida del bloqueo

neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con la reversión por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio:

Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a la reaparición de T_2 después de rocuronio o cis-atracurio hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9

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

Para 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):

Tiempo (minutos) desde la administración de rocuronio u sugammadex o succinilcolina hasta la recuperación de T_1 10 %

Agente bloqueante 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 reportaron los siguientes tiempos de recuperación para sugammadex 16 mg/kg después de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex a 3 minutos después rocuronio hasta la recuperación de la razón T_4/T_1 hasta 0,9; 0,8 o 0,7

	T_4/T_1 hasta 0,9	T_4/T_1 hasta 0,8	T_4/T_1 hasta 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 severa. En un estudio, sugammadex se administró después del bloqueo inducido por rocuronio a 1-2

CPT (4 mg/kg; N = 68); en el otro estudio, sugammadex se administró a la reaparición de T₂ (2 mg/kg; N = 30). La recuperación del bloqueo neuromuscular fue ligeramente más prolongado en pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con pacientes sin insuficiencia renal. No se reportó bloqueo neuromuscular residual o recurrente en pacientes con insuficiencia renal severa en estos estudios.

Efectos sobre el intervalo QTc:

En tres estudios clínicos dedicados (N = 287), la administración de sugammadex solo, sugammadex en combinación con rocuronio o vecuronio y sugammadex en combinación con propofol o sevoflurano no se asoció con prolongación clínicamente relevante del segmento QT/QTc. El ECG integrado y los resultados de eventos adversos de estudios Fase 2-3 respaldan esta conclusión.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex acomplejado y no acomplejado. Se supone que los parámetros farmacocinéticos, como la depuración y el volumen de distribución, sean los mismos para sugammadex acomplejado y no acomplejado en sujetos anestesiados.

Distribución:

El volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (de acuerdo con 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, como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre entera 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 estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos de sugammadex, y la única ruta de eliminación del producto intacto observada fue la excreción renal.

Eliminación:

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal la vida media de eliminación de sugammadex es de aproximadamente 2 horas y la depuración plasmática estimada es de aproximadamente 84 mL/min. Un estudio de balance de masas demostró que > 90% de la dosis se excretó antes de 24 horas. Hasta 96% de la dosis se excretó en la orina, de lo que al menos 95% era sugammadex intacto. La excreción en heces o en el aire espirado fue menor de 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos condujo a una mayor eliminación renal del compuesto acomplejado con rocuronio.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y edad:

En un estudio farmacocinético que comparó pacientes con insuficiencia renal severa con pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas de sugammadex fueron similares durante la primera hora después de la dosificación y, de allí en adelante, las concentraciones disminuyeron más rápido en el grupo control. La exposición total a sugammadex se prolongó hasta un nivel 17 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal severa. Durante al menos

48 horas después de la dosis se pueden detectar concentraciones bajas de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa.

En un segundo estudio que compara los sujetos con insuficiencia renal moderada ó grave con sujetos con función renal normal, el aclaramiento sugammadex disminuyó progresivamente y $t_{1/2}$ se prolonga 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. Concentraciones de sugammadex ya no eran detectables más de 7 días después de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

A continuación se presentan los parámetros farmacocinéticos esperados para sugammadex por grupo etario y función renal basados en modelos compartimentales:

Características seleccionadas de los pacientes				Media de los parámetros farmacocinéticos esperados (CV% *)		
Demografía	Función renal Depuración de creatinina en (mL/min)			Depuración (mL/min)	Volumen de distribución en el estado estacionario (L)	Vida media de eliminación (Hr)
Adultos	Normal	-	100	88 (22)	12	2 (21)
40 años 75 kg	Insuficiencia	Leve	50	51 (22)	13	4 (22)
		Moderada	30	31 (23)	14	6 (23)
		Severa	10	9 (22)	14	19 (24)
Ancianos	Normal	-	80	75 (23)	12	2 (21)
75 años 75 kg	Insuficiencia	Leve	50	51 (24)	13	3 (22)
		Moderada	30	31 (23)	14	6 (23)
		Severa	10	9 (22)	14	19 (23)

*CV= Coeficiente de variación

Sexo:

No se observaron diferencias entre los sexos.

Raza:

En un estudio en sujetos sanos japoneses y caucásicos no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los limitados datos no indican diferencias en los parámetros farmacocinéticos en sujetos 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 la depuración y el volumen de distribución con el peso corporal.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de carcinogenicidad no se realizaron dado al uso de dosis única de sugammadex y 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 mayores exposiciones sistémicas en comparación con la exposición humana a niveles de dosis recomendadas. Además, no se observaron alteraciones morfológicas de los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad en 4 semanas en ratas y perros. Sugammadex no fue teratogénico en ratas o conejos.

Sugammadex se elimina rápidamente en especies preclínicas, aunque sugammadex residual se observó en los huesos y los dientes de las ratas juveniles. Los estudios preclínicos en ratas jóvenes, adultas y maduras demuestran que sugammadex no afecta adversamente el color del diente o la calidad del hueso, 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 Lista de excipientes

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

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este producto no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Se ha reportado incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

6.3 Tiempo de vida útil

36 meses.

Después de 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 debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de usar son responsabilidad del usuario y, en general, no deberán exceder de 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales para almacenamiento

Almacenar a temperaturas inferiores a 30 °C. No congelar.

Protegido de la luz.

Cuando no está protegido de la luz, el frasco ampolla debe utilizarse dentro de los 5 días.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla monodosis de vidrio tipo I cerrados con un tapón de goma de clorobutilo con un precinto de aluminio y un sello flip-off.

El tapón de goma del frasco ampolla no contiene látex.

Tamaños de envases: 10 frascos ampolla de 2 mL c/u.

6.6 Precauciones especiales de disposición y otras manipulaciones

Bridion se puede inyectar utilizando la misma vía intravenosa para una infusión ya iniciada con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), glucosa 50 mg/mL (5%), cloruro de sodio 4,5 mg/mL (0,45%) y glucosa 25 mg/mL (2,5%), solución Ringer lactato, solución Ringer y glucosa 50 mg/mL (5%) en cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

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

Todo el producto no usado y el material de desecho se debe descartar de acuerdo con los requerimientos locales.

7. INFORMACION LOCAL

Bridión 100mg/mL Solución Inyectable Intravenosa. E.F.40.617/14



RIF. J-30623432-2