

## Información para Prescribir

**bridion®**  
**100 mg/mL**  
Solución Inyectable  
Sugammadex

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bridion® 100 mg/mL solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 mL contiene sugammadex sódico equivalente a 100 mg de sugammadex.  
2 mL contienen sugammadex sódico equivalente a 200 mg de sugammadex.  
5 mL contienen sugammadex sódico equivalente a 500 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 acuosa, de incolora a marrón amarillenta pálida.

El pH se encuentra entre 7 y 8 y la osmolaridad entre 300 y 500 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS PARTICULARES

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en pacientes de 2 años o mayores.

#### 4.2 Posología y método de administración

Sólo se debe administrar sugammadex por, o bajo la supervisión de un anesthesiólogo. Se recomienda el uso de una técnica adecuada de monitoreo neuromuscular para monitorear la recuperación del bloqueo neuromuscular.

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

La dosis recomendada no depende del régimen de anestesia.

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 por lo menos 1-2 conteos post-tetánicos (CPT) luego del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para la recuperación de la relación  $T_4/T_1$  a 0.9 es de alrededor de 3 minutos (ver sección 5.1).

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex, si se ha presentado recuperación espontánea hasta por lo menos la reaparición de  $T_2$  luego del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio 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 resultará en un tiempo medio ligeramente más rápido para la recuperación de la relación  $T_4/T_1$  a 0.9 de rocuronio al comparar con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio (ver sección 5.1)

#### Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

Si hay una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administra 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis de bolo de 1.2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede esperarse un tiempo medio para la recuperación de la relación  $T_4/T_1$  a 0.9 de aproximadamente 1.5 minutos (ver sección 5.1).

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

#### Re-administración de sugammadex:

En la situación excepcional de recurrencia del bloqueo neuromuscular post-operatorio (ver 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. Después de una segunda dosis de sugammadex, se debe monitorear estrechamente al paciente para comprobar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

#### Re-administración de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:

Para 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  $\geq 30$  y  $< 80$  mL/min): las recomendaciones de dosis son las mismas que para adultos sin insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo pacientes que requieran diálisis ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) (ver sección 4.4).

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

#### Pacientes de edad avanzada:

Después de la administración de sugammadex cuando reaparece el  $T_2$  después de un bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para recuperar la relación  $T_4/T_1$  a 0.9 en adultos (18-64 años) fue de 2.2 minutos, en pacientes de edad avanzada (65-74 años) fue de 2.6 minutos y en adultos ancianos (75 años o más) fue de 3.6 minutos. A pesar de que los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, debe seguirse la misma recomendación de dosis indicada 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 deben seguir las mismas recomendaciones de dosis indicadas para adultos.

#### Insuficiencia hepática:

Para insuficiencia hepática leve a moderada: ya que sugammadex es excretado principalmente por vía renal, no se requiere ajustes de dosis.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática grave o cuando la insuficiencia hepática está acompañada de coagulopatía (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica:*

#### Niños y adolescentes (2 años en adelante):

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).

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg para revertir el bloqueo por rocuronio o vecuronio en la reaparición de  $T_2$  (Ver sección 5.1).

#### **Reversión inmediata:**

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

Recién nacidos a término e infantes:

Existe únicamente experiencia limitada con el uso de sugammadex en infantes (30 días a 2 años), y no se han estudiado los recién nacidos a término (menores de 30 días). Por lo tanto, no se recomienda el uso de sugammadex en recién nacidos a término y en infantes hasta que se disponga de datos adicionales.

*Método de administración*

Se debe administrar sugammadex por vía intravenosa como una sola inyección en bolo. La inyección en bolo debe darse rápidamente, dentro de 10 segundos, en una vía intravenosa existente (ver sección 6.6). En los ensayos clínicos, sugammadex sólo se ha administrado como una sola inyección en bolo.

### **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 para los pacientes hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular fuera completa, otros medicamentos usados en el periodo peri- y post-operatorio podrían deprimir la función respiratoria y, por lo tanto, puede todavía ser requerido el soporte ventilatorio.

Si volviera a ocurrir el bloqueo neuromuscular después de la extubación, se debería proporcionar ventilación adecuada.

Efecto sobre la hemostasis:

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex resultaron en prolongaciones medias máximas de TTPa en un 17 y 22% respectivamente y de TP (INR) en un 11 y 22% respectivamente. Estas prolongaciones medias limitadas de TTPa y TP (INR) fueron de corta duración ( $\leq$  30 minutos). Basados en la base de datos clínicos (N=3519) no hubo un efecto clínicamente relevante de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes en la incidencia de complicaciones de sangrado peri- o post-operatorio.

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

En experimentos *in vitro* se notó una prolongación adicional de TTPa y TP para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no

fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran. Considerando la naturaleza transitoria de la prolongación limitada de TTPa y TP causada por sugammadex solo o por encima de estos anticoagulantes, es improbable que sugammadex tenga un riesgo mayor de sangrado.

Dado que el riesgo de sangrado no ha sido estudiado sistemáticamente en dosis más altas que sugammadex 4 mg/kg, se deben monitorear con cuidado los parámetros de coagulación de acuerdo con la práctica clínica de rutina en pacientes con coagulopatías conocidas 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 la monitorización neuromuscular o evidencia clínica.

El uso de dosis más bajas que las recomendadas puede conducir a un mayor 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 re-administración con agentes de bloqueo neuromuscular después de la reversión con sugammadex:

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

Tiempo de espera mínimo	NMBA 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 se administra rocuronio 1.2 mg/kg dentro de 30 minutos después de la reversión con sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular puede retrasarse hasta aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede acortarse hasta aproximadamente 15 minutos.

Basado en el modelo PK 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 debe ser de 24 horas. Si un tiempo de espera más corto es requerido, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe ser de 1.2 mg/kg.

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

Para casos muy raros en donde esto podría ser requerido, un tiempo de espera de

24 horas es sugerido.

Si es requerido el bloqueo neuromuscular antes de que haya pasado el tiempo de espera recomendado, se debe usar un **agente bloqueador neuromuscular no esteroidal**. La aparición de un agente bloqueador neuromuscular despolarizante puede ser más lento de lo esperado, ya que una fracción sustancial de los receptores nicotínicos post-sinápticos puede todavía estar ocupada por un agente bloqueador neuromuscular.

Insuficiencia renal:

Sugammadex no está recomendado para usar en pacientes con insuficiencia renal grave, incluyendo aquellos que requieren diálisis (ver sección 5.1).

Interacciones debidas al efecto duradero de rocuronio o vecuronio:

Cuando se usan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el periodo post-operatorio, se debe poner especial atención a la posibilidad de recurrencia del bloqueo neuromuscular. Por favor refiérase a la información para el paciente de rocuronio o vecuronio para una lista de medicamentos específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. En caso de que se observe recurrencia del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y re-administración de sugammadex (ver sección 4.2).

Interacciones potenciales:

- Interacciones de captura:

Debido a la administración de sugammadex, ciertos medicamentos podrían tornarse menos efectivos debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) (ver sección 4.5, anticonceptivos hormonales).

Si se observa una situación de este tipo, se aconseja al médico considerar la re-administración del medicamento, la administración de un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente de una clase química diferente) y/o intervenciones no farmacológicas según sea apropiado.

- Interacciones de desplazamiento:

Debido a la administración de ciertos medicamentos después de sugammadex, teóricamente el rocuronio o vecuronio pueden ser desplazados de sugammadex. Las interacciones de desplazamiento actualmente sólo se esperan para unas pocas sustancias activas (toremifeno y ácido fusídico, ver sección 4.5). Como resultado se puede observar recurrencia del bloqueo neuromuscular. En esta situación, el paciente debe ser ventilado. Se debe detener la administración del medicamento que causó el desplazamiento en caso de una infusión. En situaciones en que se puede anticipar interacciones potenciales 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 medicamento que se presente en un periodo de 7.5 horas después de la administración de sugammadex.

Anestesia superficial:

Cuando el bloqueo neuromuscular fue revertido intencionalmente en medio de la anestesia en ensayos clínicos, se observaron ocasionalmente signos de anestesia superficial (movimiento, tos, gestos y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras que la anestesia es continua, se debe administrar dosis adicionales de anestésico y/u opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia marcada:

En raras instancias, se ha observado bradicardia marcada en cuestión de 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 deben ser estrechamente monitoreados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos tales como atropina deben ser administrado si se observa bradicardia clínicamente significativa.

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por el hígado; por lo tanto, no se han realizado estudios dedicados en pacientes con alteración hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser tratados con gran cuidado. En caso de que la insuficiencia hepática esté acompañada por coagulopatía ver la información del efecto sobre la hemostasis.

Uso en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI):

Sugammadex no ha sido investigado en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso para reversión de agentes de bloqueo neuromuscular que no sean rocuronio o vecuronio:

Sugammadex no debe ser usado para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **no esteroideos** como la succinilcolina o compuestos de bencilisoquinolina.

Sugammadex no debe usarse para reversión del bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares **esteroideos** que no sean el rocuronio o vecuronio, ya que no se dispone de datos sobre eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados respecto a la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no usar sugammadex en esta situación.

Retraso de la recuperación:

Condiciones asociadas con tiempo prolongado de circulación, tales como enfermedad cardiovascular, edad avanzada (ver sección 4.2 para el tiempo de recuperación en personas de edad avanzada), o estado edematoso (por ejemplo, insuficiencia hepática severa) pueden asociarse con tiempos de recuperación más

prolongados.

Hipersensibilidad al medicamento:

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

Pacientes con una dieta controlada de sodio:

Cada mL de solución contiene 9.7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio es considerada esencialmente 'libre de sodio'. Si se tiene que administrar más de 2.4 mL de solución, esto debe considerarse en los pacientes que se encuentren en una dieta controlada de 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, estudios clínicos y simulaciones usando un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los agentes bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los agentes bloqueadores neuromusculares y sugammadex. Basados en estos datos, no se espera ninguna interacción farmacodinámica clínicamente significativa con otros medicamentos, con excepción de los siguientes:

En cuanto a toremifeno y ácido fusídico no se pueden excluir interacciones de desplazamiento (no se esperan interacciones de captura clínicamente importantes).

En cuanto a los anticonceptivos hormonales no se puede excluir una interacción de captura clínicamente importante (no se esperan interacciones de desplazamiento).

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

Toremifeno:

En cuanto a toremifeno, que tiene una de afinidad de unión relativamente alta para sugammadex y para el cual concentraciones plasmáticas relativamente altas podrían estar presentes, podría ocurrir algún desplazamiento de vecuronio o rocuronio del complejo con sugammadex. La recuperación de la relación  $T_4/T_1$  a 0.9 podría por ese motivo retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno en el mismo día de la operación.

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso de ácido fusídico en la etapa 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 de bloqueo neuromuscular en la fase post-operatoria, ya que la velocidad de infusión del ácido fusídico es durante un período de varias horas y los niveles de sangre son acumulativos por más de 2-3 días.

Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de otros medicamentos (ver

también 4.4):

Anticonceptivos hormonales:

Se predijo que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y progesterona conducen a una disminución en la exposición de progesterona (34% de AUC) de manera similar a la disminución vista cuando una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que podría conducir a una reducción de la efectividad. Para estrógenos, se espera que el efecto sea más bajo. Por lo tanto, la administración de una dosis en bolo de sugammadex se la considera equivalente a una dosis diaria olvidada de anticonceptivo esteroideo **oral** (ya sea combinado o solo con progestágeno). Si sugammadex es administrado en el mismo día que toma un anticonceptivo oral, se hace referencia a las recomendaciones de una dosis olvidada en la información para el paciente del anticonceptivo oral. En el caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe usar un método anticonceptivo adicional no hormonal por los siguientes 7 días y referirse a las recomendaciones de la información para el paciente del producto.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

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

*Población pediátrica:*

No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones mencionadas anteriormente para adultos y las advertencias en la sección 4.4 deben tomarse en cuenta para la población pediátrica.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Embarazo:

Para sugammadex no se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos.

Estudios con animales no indican efectos peligrosos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Se debe tener precaución cuando se administra sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia:

No se conoce si sugammadex es excretado en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de sugammadex en la leche materna. La absorción oral de las ciclodextrinas en general es baja y no se anticipa ningún efecto en el niño lactante después de una sola dosis dada a la mujer que da de lactar.

Se debe tener precaución cuando se administra sugammadex a una mujer que está dando de lactar.

#### 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 ha sido evaluada en 3519 sujetos únicos a través de la base de datos de seguridad Agrupada de Fase I-III.

En el subgrupo de ensayos controlados con Placebo Agrupado donde los sujetos recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1078 exposiciones sujetas a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes efectos adversos ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los sujetos tratados con sugammadex y al menos el doble de frecuencia en comparación al placebo:

**Tabla 2: Porcentaje de Exposiciones Sujetas 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 al Placebo**

Grupo Sistémico	Reacción Adversa (Término preferido)	Sugammadex	Placebo
		(N=1078)	(N=544)
		%	%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Complicación de la anestesia de las vías respiratorias	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión del procedimiento	3	2
	Complicación del procedimiento	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	5	2

En los estudios clínicos, el investigador informó términos de complicaciones derivadas de la anestesia o cirugía que se agruparon en las categorías de eventos adversos a continuación, e incluyen las siguientes:

Complicaciones de las vías respiratorias por anestesia:

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

#### Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, que indican la restauración de la función neuromuscular, incluyen el movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento de anestesia o durante la cirugía, realizar gestos, o succión en el tubo endotraqueal. (Ver sección 4.4 anestesia superficial.)

#### Complicación del Procedimiento:

Las complicaciones del procedimiento incluyen tos, taquicardia, bradicardia, movimiento, y aumento de la frecuencia cardíaca.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Los siguientes eventos adversos fueron biológicamente plausibles independientemente de la incidencia, o para los que una relación causal pudo no ser excluida y pudo ser clínicamente relevante en el escenario previsto

#### Recurrencia del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado usando una dosis marcada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), una incidencia de 0.20% fue observada para la recurrencia del bloqueo neuromuscular como base en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica (ver sección 4.4).

#### Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para información sobre voluntarios, ver información sobre voluntarios saludables). En ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos estas reacciones se reportaron de manera no común y en los reportes de post-comercialización la frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron desde reacciones aisladas en la piel hasta reacciones sistémicas graves (como anafilaxia, shock anafiláctico) y han ocurrido en pacientes sin ninguna exposición previa a sugammadex.

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

#### Información sobre voluntarios sanos

Un estudio doble ciego, aleatorizado, examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos administrados hasta 3 dosis repetidas de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) o sugammadex 16 mg/kg (N=148). Los reportes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité cegado. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue de 1.3%, 6.6% y 9.5% en los grupos placebo, sugammadex 4 mg/kg y sugammadex 16

mg/kg, respectivamente. No hubo reportes de anafilaxia después del 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 severidad de la hipersensibilidad con dosis repetidas de sugammadex.

En un estudio previo de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxis, todo después de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 2.0%).

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

**Bradicardia 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 pulmonares:**

En datos posteriores a la comercialización y en un ensayo clínico dedicado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, se reportó broncoespasmo como un posible evento adverso relacionado. Como con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares el médico debe estar 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 los estudios agrupados de Fase 1 a 3 (ver Tabla 2).

**Pacientes con enfermedades sistémicas graves:**

En un ensayo realizado en pacientes evaluados por la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) como Clase 3 o 4 (pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que constituye una amenaza constante para la vida), el perfil de seguridad en estos pacientes de Clase 3 y 4 de la ASA 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 estudios clínicos, se reportó 1 caso de sobredosis accidental con 40 mg/kg sin ningún efecto adverso significativo. En un estudio humano de tolerancia se administró sugammadex en dosis de hasta 96 mg/kg. No se reportaron eventos adversos relacionados con la dosis ni eventos adversos graves.

Sugammadex puede retirarse usando hemodiálisis con un filtro de flujo alto, pero no con un filtro de flujo bajo. Basándose en estudios clínicos, las concentraciones de sugammadex en el plasma se reducen con un filtro de flujo alto en aproximadamente el 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: todos los otros productos terapéuticos, código ATC: V03AB35.

#### Mecanismo de acción:

Sugammadex es una gama ciclodextrina modificada que es un Agente Selectivo de Unión a Bloqueantes. Esta forma un complejo con los agentes bloqueadores neuromusculares rocuronio o vecuronio en el plasma y por lo tanto reduce la cantidad del agente bloqueador neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto resulta en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

#### Efectos farmacodinámicos:

Sugammadex se ha administrado en dosis que van desde 0.5 mg/kg a 16 mg/kg en estudios de dosis-respuesta del bloqueo inducido por rocuronio (0.6, 0.9, 1.0 y 1.2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y bloqueo inducido por vecuronio (0.1 mg/kg de bromuro de vecuronio con o sin dosis de mantenimiento) en diferentes tiempos/profundidades del bloqueo. En estos estudios se observó una clara relación dosis – respuesta.

#### Eficacia clínica y seguridad:

Sugammadex puede administrarse en varios tiempos después de la administración de rocuronio o bromuro de vecuronio:

#### *Reversión de rutina – bloqueo neuromuscular profundo:*

En un estudio central los pacientes fueron randomizados al grupo de rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, a 1-2 PTCs, se administró 4 mg/kg de sugammadex o 70 mcg/kg de neostigmina de manera randomizada. 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 de:

**Tabla 3: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTCs) después de rocuronio o vecuronio para 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
Media (minutos)	2.7	49.0
Rango	1.2 – 16.1	13.3 – 145.7
Vecuronio		
N	47	36
Media (minutos)	3.3	49.9
Rango	1.4 – 68.4	46.0 – 312.7

*Reversión de rutina – bloqueo neuromuscular moderado:*

En otro estudio central los pacientes fueron randomizados para el grupo de rocuronio o vecuronio. Después de la última dosis de rocuronio o vecuronio, en la reaparición de T<sub>2</sub>, se administró 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina de manera randomizada. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de la relación de T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> a 0.9 fue de:

**Tabla 4: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a la reaparición T<sub>2</sub> después de rocuronio o vecuronio hasta la recuperación de la relación T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> a 0.9**

Agente bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 mcg/kg)
Rocuronio		
N	48	48
Media (minutos)	1.4	17.6
Rango	0.9 – 5.4	3.7 – 106.9
Vecuronio		
N	48	45
Media (minutos)	2.1	18.9
Rango	1.2 – 64.2	2.9 – 76.2

La reversión por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio fue comparado a la reversión por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio. En la reaparición de T<sub>2</sub> 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 comparado con la reversión de neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio:

**Tabla 5: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina a la reaparición  $T_2$  después de rocuronio o cis-atracurio 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)	Cis-atracurium y neostigmina (50 mcg/kg)
N	34	39
Media (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) fue comparado con la recuperación inducida por sugammadex (16 mg/kg, 3 minutos más tarde) del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (1.2 mg/kg).

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

Agente bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Media (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 16 mg/kg de sugammadex después de 1.2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

**Tabla 7: Tiempo (minutos) desde la administración de sugammadex a los tres minutos después del rocuronio para la recuperación de la relación  $T_4/T_1$  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
<b>N</b>	65	65	65
<b>Media (minutos)</b>	1.5	1.3	1.1
<b>Rango</b>	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 se administró después del bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTCs (4 mg/kg; N=68); en el otro estudio, sugammadex se administró en la reaparición de  $T_2$  (2 mg/kg; N=30). La recuperación del bloqueo neuromuscular fue

ligeramente más larga para pacientes con insuficiencia renal severa con relación a los pacientes sin insuficiencia renal. En estos estudios no se reportó bloqueo neuromuscular residual ni recurrencia del bloqueo neuromuscular para pacientes con insuficiencia renal severa.

*Efectos sobre el intervalo QTc:*

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

*Pacientes con obesidad mórbida:*

Un ensayo de 188 pacientes diagnosticados con obesidad mórbida (índice de masa corporal  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) 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 en 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 a los que se les administró según el peso corporal real (1.8 minutos) fue estadísticamente significativamente más rápido ( $p < 0.0001$ ) en comparación con pacientes dosificados por el peso corporal ideal (3,3 minutos).

*Pacientes con enfermedades sistémicas graves:*

En un ensayo de 331 pacientes que fueron evaluados como ASA Clase 3 o 4 se investigó la incidencia en el tratamiento de arritmias emergentes (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal u otras arritmias cardíacas) después de la administración de sugammadex.

En los pacientes que recibieron sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg o 16 mg/kg), la incidencia en el tratamiento de arritmias emergentes fue generalmente similar a la de la neostigmina (50 µg/kg hasta 5 mg de dosis máxima) + glicopirrolato (10 µg/kg hasta 1 mg de dosis máxima). El porcentaje de pacientes con tratamiento emergente de bradicardia sinusal fue significativamente menor ( $p=0,026$ ) en el grupo de 2 mg/kg de sugammadex en comparación con el grupo de neostigmina. El porcentaje de pacientes con tratamiento emergente de taquicardia sinusal 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 seguridad en los pacientes ASA de las Clases 3 y 4 fue en general similar al de los pacientes adultos en los estudios agrupados de las fases 1 a 3; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis. Ver sección 4.8.

*Población pediátrica:*

Una versión de prueba 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  $\geq 0,9$  fue significativamente más rápida en el grupo de sugammadex 2 mg/kg en comparación con el grupo de neostigmina (media geométrica de 1,6 minutos para sugammadex 2 mg/kg y 7,5 minutos para neostigmina, relación de medias geométricas 0,22, IC 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

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex fueron calculados de la suma total de concentraciones de sugammadex no complejas de unión y complejas de unión. Se asume en los parámetros farmacocinéticos como depuración y volumen de distribución sean los mismos para sugammadex no complejo de unión y complejo de unión en sujetos anestesiados.

### Distribución:

El volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (basado en un análisis farmacocinético convencional, no-compartimental). Ni sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas del plasma o a los eritrocitos como se demostró *in vitro* usando plasma y sangre total de humanos de género masculino. Sugammadex presenta una cinética lineal, en el intervalo de dosificación de 1 a 16 mg/kg cuando se administra como una dosis en bolo IV.

### Metabolismo:

En estudios preclínicos y clínicos no se han observado metabolitos de sugammadex y la única vía de eliminación observada fue la excreción renal del producto inalterado.

### Eliminación:

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal la vida media ( $t_{1/2}$ ) de eliminación de sugammadex es de alrededor 2 horas y la depuración plasmática estimada es de alrededor 88 mL/min. Un estudio de equilibrio de masa demostró que >90% de la dosis fue excretada en 24 horas. El 96% de la dosis fue excretada en la orina, de lo cual por lo menos 95% puede atribuirse a sugammadex inalterado. La excreción por vía fecal o aire expirado fue menor del 0.02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos resultó en un incremento de la eliminación renal de rocuronio en complejo.

### *Poblaciones especiales:*

#### Insuficiencia renal y edad:

En un estudio farmacocinético comparando pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con insuficiencia renal normal, los niveles de sugammadex en el

plasma fueron similares durante la primera hora después de la dosificación y posteriormente, los niveles disminuyeron más rápido en el grupo control. La exposición total a sugammadex fue prolongada, dando lugar a una exposición 17 veces mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave. Bajas concentraciones 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 sujetos con insuficiencia renal moderada o severa con sujetos con función renal normal, la depuración de sugammadex disminuyó progresivamente y  $t_{1/2}$  se prolongó progresivamente con la disminución de la función renal. Las exposiciones fueron 2-veces y 5-veces mayores en sujetos con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente. Las concentraciones de sugammadex no fueron detectables más allá de 7 días posteriores a la dosis en sujetos con insuficiencia renal.

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

**Tabla 8:**

Características de los pacientes seleccionados			Media de los Parámetros PK previstos (CV*%)			
Demografía	Función renal Aclaramiento de creatinina (ml/min)		Aclaramiento (ml/min)		Volumen de distribución en estado estable (L)	Vida media de eliminación (hr)
Adultos	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 años 75 kg	Insuficiencia	Leve	50	47 (25)	14	4 (22)
		Moderada	30	28 (24)	14	7 (23)
		Severa	10	8 (25)	15	24 (25)
Edad avanzada	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 años 75 kg	Insuficiencia	Leve	50	46 (25)	14	4 (23)
		Moderada	30	28 (25)	14	7 (23)
		Severa	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescente	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 años 56 kg	Insuficiencia	Leve	48	40 (24)	11	4 (23)
		Moderada	29	24 (24)	11	6 (24)
		Severa	10	7 (25)	11	22 (25)
Infancia media	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 años 29 kg	Insuficiencia	Leve	30	21 (24)	6	4 (22)
		Moderada	18	12 (25)	6	7 (24)
		Severa	6	3 (26)	6	25 (25)
Primera infancia	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 años 16 kg	Insuficiencia	Leve	19	11 (25)	3	4 (23)
		Moderada	12	6 (25)	3	7 (24)
		Severa	4	2 (25)	3	28 (26)

\* CV = coeficiente de variación

Género:

No se observaron diferencias relacionadas al género.

Raza:

En un estudio en sujetos japoneses y caucásicos sanos no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos. Los limitados datos no indican diferencias en parámetros farmacocinéticos en Negros o Afroamericanos.

Peso corporal:

El análisis farmacocinético de la población en pacientes adultos y de edad avanzada no mostró ninguna relación clínicamente relevante de depuración y volumen de distribución con el peso corporal.

Obesidad:

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

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Los estudios de carcinogenicidad no fueron realizados teniendo en cuenta la dosis única intencionada de uso de sugammadex y la ausencia de potencial genotóxico.

Sugammadex no deterioró la fertilidad masculina o femenina en ratas a 500 mg/kg/día lo que representa aproximadamente 6 a 50 veces exposiciones sistémicas mayores en comparación con la exposición humana a niveles de dosis recomendados. Además, no se notaron alteraciones morfológicas de los órganos reproductores masculinos o 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 dientes de ratas jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas jóvenes y maduras demostraron que sugammadex no afecta adversamente el color de los dientes o la calidad del hueso, la estructura ósea, o el metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos en la reparación de las fracturas y remodelación del hueso.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS PARTICULARES**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

Agua para inyección.

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con aquellos que se mencionan en la sección 6.6. La incompatibilidad física se ha reportado con verapamilo, ondansetron y ranitidina.

## 6.3 Período de vida útil.

3 años.

Después de la primera apertura y dilución química y física se ha demostrado estabilidad en uso durante 48 horas de 2°C a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser de más de 24 horas de 2°C a 8°C, a menos que la dilución haya ocurrido en condiciones asepticas controladas y validadas.

## 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. No congelar.

Proteger de la luz.

Cuando no está protegido de la luz, el vial debe ser utilizado dentro de 5 días.

Para condiciones de almacenamiento del medicamento diluido, ver sección 6.3.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I

Tapón de goma gris

Sello de aluminio flip-off

El tapón de goma del vial no contiene látex.

Caja x 10 viales x 2 mL c/u + inserto.

Caja x 10 viales x 5 mL c/u + inserto.

No todos los tamaños de empaque pueden estar comercializándose.

## 6.6 Precauciones especiales para eliminación y otras manipulaciones

Bridion puede ser inyectado en la línea intravenosa de una infusión circulante 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 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 0.9% de cloruro de sodio) entre la administración de Bridion y otros medicamentos.

Para pacientes pediátricos Bridion puede diluirse usando cloruro de sodio 9 mg/mL

(0.9%) a una concentración de 10 mg/mL (ver sección 6.3).

Cualquier producto no usado o material de desperdicio debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

- 7. FABRICADO POR:**  
**PATHEON MANUFACTURING SERVICES LLC.,**  
Greenville – Estados Unidos.

**FABRICANTE ALTERNO:**  
**N.V. ORGANON,**  
OSS – Países Bajos.

- 8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2024.