



A quien corresponda

PRESENTE

Ref. Estudios de estabilidad de producto – BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL

De mi consideración:

Por medio de la presente y, de acuerdo a los antecedentes solicitados en la presente licitación, nos permitimos enviar a usted información respecto a la estabilidad de nuestro producto BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (ver sección 6.3 “Periodo de estabilidad”, página 20 del folleto de información al profesional adjunto el que se encuentra debidamente autorizado por el Instituto de Salud Pública de Chile.)

- El producto se puede mantener almacenado durante 36 meses a no más de 30°C. No congelar. Proteger de la luz. Cuando el producto no se encuentre protegido de la luz, el vial debe ser usado dentro de los 5 días siguientes.
- Se ha demostrado que, una vez abierto y diluido, la estabilidad fisicoquímica durante el uso es de 48 horas a una temperatura de 2°C a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido deberá ser utilizado de inmediato. Si no se le utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
- Para ver los solventes compatibles dirigirse a la sección 6.6 Precauciones especiales de disposición y otro tipo de manipulación del folleto adjunto.

En espera de una favorable acogida, saluda atentamente

Daniel Isaac
Astudillo
Mejias_255
2(Signature)

Digitally signed by
Daniel Isaac Astudillo
Mejias_2552(Signature)
Date: 2020.09.23
19:40:22 -03'00'

Daniel Astudillo
Director técnico
MSD en Chile
Daniel.astudillo@merck.com



Nº Ref.:MT1324438/20

VEY

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 11163/20

Santiago, 5 de mayo de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Daniel Astudillo Mejias, Responsable Técnico y D. Bruno Indelli Gomes, Representante Legal de Merck Sharp & Dohme (I.A.) Llc, ingresada bajo la referencia Nº MT1324438, de fecha de 26 de febrero de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 26 de febrero de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/2 mL (SUGAMMADEX), registro sanitario Nº F-22516/16.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020022634641520, emitido por Tesorería General de la República con fecha 26 de febrero de 2020; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/2 mL (SUGAMMADEX), registro sanitario Nº F-22516/16, concedido a Merck Sharp & Dohme (I.A.) Llc, el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL

Bridion solución inyectable 200 mg/2 mL

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

2 mL contienen sugammadex sódico equivalente a 200 mg de sugammadex

Para una lista completa de excipientes, ver punto 6.1.

Excipiente(s)

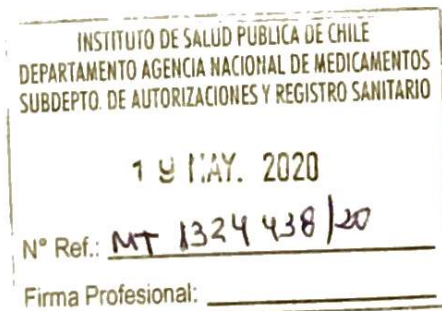
Cada mL contiene 9,7 mg de sodio (ver punto 4.4)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución clara e incolora a ligeramente amarilla.

El pH oscila entre 7 y 8 y la osmolalidad oscila entre 300 y 500 mOsm/kg.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes (mayores de 2 años hasta los 18 años) para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

4.2 Posología y modo de administración

Sugammadex sólo deberá 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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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 punto 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 punto 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 punto 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 punto 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 en el postoperatorio (ver punto 4.4) después de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Luego de una segunda dosis de sugammadex, se deberá 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 los tiempos de espera para la re-administración de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver sección 4.4

Información adicional sobre poblaciones especiales:

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 sin deterioro renal.

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

Estudios en pacientes con daño renal severo no han provisto de suficiente información de seguridad para soportar el uso de sugammadex en este tipo de pacientes. (Ver también sección 5.1).

Pacientes ancianos:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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. Aún cuando los tiempos de recuperación en ancianos tienden a ser más lentos, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos (ver punto 4.4).

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, **incluyendo pacientes con obesidad mórbida**, la dosis de sugammadex deberá basarse en el peso corporal real. Se deberán 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 se realizaron estudios en pacientes con deterioro hepático. Se debería tener precaución al considerar el uso de sugammadex en pacientes con daño hepático severo o con insuficiencia hepática acompañada 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 punto 6.6).

Neonatos a término y lactantes:

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

Modo de administración:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:

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

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

Efecto sobre la Hemostasia

En un estudio en pacientes voluntarios, las dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex, prolongaron el tiempo parcial activado de tromboplastina [TPAT (PTTA por sus siglas en inglés)] en un 17-22% y en un 11-22% el tiempo de protrombina [TP (PT por sus siglas en inglés)]. En todos los casos, esta leve prolongación fue de corta duración ($\leq$ de 30 minutos). De acuerdo a la base de datos clínicos (N=3.519), no hubo ningún efecto clínicamente relevante de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de las complicaciones de sangramiento en el pre o post operatorio.

En un estudio específico en 1.184 pacientes quirúrgicos que fueron tratados concomitantemente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en TPAT 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 el tratamiento habitual.

En experimentos *in vitro* se observó prolongación del TTPA y TP adicionales para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran. Teniendo en cuenta la naturaleza transitoria de la prolongación del TPAT y el TP causado por sugammadex solo o por sobre estos anticoagulantes, es poco probable que sugammadex incremente el riesgo de hemorragia.

Dado que el riesgo de sangrado no se ha estudiado sistemáticamente en dosis más altas que 4 mg/kg de sugammadex, los parámetros de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo con la práctica clínica habitual en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que usan anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis descrita para la profundidad del bloqueo neuromuscular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

(N = 2.022), se observó una incidencia de 0,20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular como base en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica. El uso de dosis más baja que la recomendada puede conducir a un mayor riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no se recomienda (ver sección 4.2 y sección 4.8).

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

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

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

Cuando se administra 1,2 mg/Kg de rocuronio dentro de 30 minutos después de la reversión 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.

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

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

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

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se deberá utilizar un **agente bloqueador neuromuscular no esteroide**. El inicio de un agente de bloqueo neuromuscular despolarizante puede ser más lento de lo esperado, porque una fracción substancial de receptores nicotínicos postunión puede aún estar ocupada por el agente de bloqueo neuromuscular.

Deterioro renal:

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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

Interacciones potenciales:

- **Interacciones de captura:**

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

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

- **Interacciones de desplazamiento:**

Teóricamente, la administración de ciertos productos medicinales después de sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del sugammadex. Como resultado se podría observar reaparición del bloqueo. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del producto medicinal que causó el desplazamiento.

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

Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno y ácido fusídico, ver punto 4.5).

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 (ver sección 4.8). Los pacientes deberían ser estrechamente vigilados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos tales como atropina deberá ser administrado en caso que se observe bradicardia clínicamente significativa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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 deberán ser tratados con gran cuidado. En los casos de que el daño hepático esté acompañado por coagulopatía ver la información sobre los efectos en hemostasis.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se investigó el uso de sugammadex en pacientes que recibieron rocuronio o vecuronio en la UCI.

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

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

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

Recuperación tardía:

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

Reacciones alérgicas:

Los médicos deberán estar preparados ante la posibilidad de reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias (ver punto 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 deberá tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La información incluida en este punto se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros productos medicinales, pruebas no clínicas, estudios clínicos y simulaciones que utilizaron un modelo que tenía en cuenta el efecto farmacodinámico de los agentes bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los agentes bloqueadores neuromusculares y sugammadex. Basado en estos datos, no se prevén

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

interacciones farmacodinámicas significativas con otros productos medicinales, con la excepción de los siguientes:

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

Toremifeno:

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

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso de ácido fusídico en la fase pre-operatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9. Sin embargo, sin recurrencia del bloqueo neuromuscular que se espera para la fase post-operatoria, ya que la velocidad de infusión de ácido fusídico es durante un período de varias horas y los niveles sanguíneos son acumulativos durante 2-3 días.

Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de otros productos medicinales (ver también punto 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 AUC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria omitida de un anticonceptivo oral 12 horas después, la cual podría llevar a una reducción de la eficacia. Para los estrógenos se 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 esteroides anticonceptivos **orales** (ya sean combinados o con progestágeno solo). Si se administra sugammadex el mismo día en que se toma un anticonceptivo oral, remitirse a la recomendación para dosis omitidas en el prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 7 días siguientes y remitirse a la recomendación que figura en el prospecto del producto.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

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

Población pediátrica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

No se realizaron estudios de interacción formales. Para la población pediátrica también se deberán tener en cuenta las interacciones mencionadas precedentemente para adultos y las advertencias del punto 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 deberá tener cuidado al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

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

4.8 Efectos no deseados

La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3.519 sujetos a través de la base de datos de estudios de seguridad Agrupado en Fase I-III.

En el subgrupo de estudios controlados con Placebo Agrupado donde los sujetos recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1 078 sujetos expuestos a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con sugammadex y por lo menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Tabla 2: Porcentaje de exposiciones de sujetos que reciben anestesia y / o Agentes bloqueadores neuromusculares en 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

Clase de Sistema Órgano	Reacción Adversa (Término preferido)	Sugammadex (N=1078) %	Placebo (N=544) %
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de las vías aéreas de la anestesia	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión procedimental	3	2
	Complicación procedimental	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	5	2

En los estudios clínicos, el investigador informó condiciones de complicaciones derivadas de la anestesia o cirugía fueron agrupadas en las categorías de eventos adversos más abajo, y se incluye lo siguiente:

Complicación de la anestesia en las vías aéreas:

Complicaciones de la anestesia en las vías respiratorias incluyen tronzado contra el tubo endo-traqueal, tos, tronzado leve, la reacción de excitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o contra respiración (la respiración espontánea del paciente, relacionado al procedimiento anestésico).

Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, que indican restauración de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, gesticulación o succión del tubo endotraqueal. (Ver punto 4.4 Anestesia superficial).

Complicación de procedimiento:

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis marcada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N = 2 022), se observó una incidencia de 0,20% para la recurrencia del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

bloqueo neuromuscular como base en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, se han producido en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, consulte información sobre voluntarios sanos más adelante). En los ensayos clínicos de los pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron poco frecuentes y en los informes posteriores a la comercialización la frecuencia es desconocida.

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

Los síntomas asociados con estas reacciones pueden incluir: enrojecimiento, urticaria, rash eritematoso, hipotensión (severa), taquicardia, hinchazón de la lengua, hinchazón de la faringe, broncoespasmos y eventos pulmonares obstructivos. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden ser fatales.

La información sobre voluntarios sanos

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

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

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

Bradicardia marcada:

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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).

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 removido usando hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Basándose en estudios clínicos, las concentraciones de sugammadex en plasma son reducidas con un filtro de alto flujo en un 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás grupos terapéuticos; código ATC: V03AB35

Mecanismo de acción:

El sugammadex es una ciclodextrina gamma modificada que actúa como agente 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:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

En un estudio fundamental 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 4,0 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 fundamental 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 2,0 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	18,96
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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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 ó 0,7

	T ₄ /T ₁ a 0,9	T ₄ /T ₁ a 0,8	T ₄ /T ₁ a 0,7
N	65	65	65
Mediana (minutos)	1,5	1,3	1,1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

Rango	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3
-------	----------	---------	---------

Daño renal:

Dos estudios abiertos compararon la eficacia y seguridad de sugammadex en paciente quirúrgico con y sin insuficiencia renal severa. En un estudio, sugammadex, fue administrado tras el bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTCs (4 mg/kg; N=68); en otro estudio, sugammadex fue administrado en la reaparición de T₂ (2 mg/kg; N=30). La recuperación del bloqueo neuromuscular fue modestamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal severa en relación a pacientes sin daño renal. Bloqueo neuromuscular no residual o recurrente fue reportado para paciente con insuficiencia renal severa.

Efectos sobre el intervalo QT:

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

Pacientes con obesidad mórbida:

Un ensayo de 188 pacientes 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 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 dosis según el peso corporal real (1,8 minutos) fue estadísticamente significativo más rápido ($p < 0,0001$) en comparación con pacientes dosificados por el peso corporal ideal (3,3 minutos).

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

Metabolismo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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

Eliminación:

En estudios en sujetos anestesiados con función renal normal la vida media ($t_{1/2}$) de eliminación de sugammadex es aproximadamente 2 horas y el clearance plasmático estimado es de 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, de 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:

Ancianos y deterioro renal:

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

Tabla 8:

Características de los pacientes seleccionados				Media de los parámetros farmacocinéticos predichos (*CV%)		
Demografía	Función renal Clearance de creatinina (mL/min)			Clearance (mL/min)	Volumen de distribución en el estado estacionario (L)	Vida media de eliminación (hr)
Adulto	Normal		100	88 (22)	12	2 (21)
40 años 75 kg	Deterioro	Leve	50	51 (22)	13	4 (22)
		Moderado	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (24)
Anciano	Normal		80	75 (23)	12	2 (21)
75 años 75 kg	Deterioro	Leve	50	51 (24)	13	3 (22)
		Moderado	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (23)
Adolescente	Normal		95	77 (23)	9	2 (22)
15 años 56 kg	Deterioro	Leve	48	44 (23)	10	3 (22)
		Moderado	29	27 (22)	10	5 (23)
		Grave	10	8 (21)	11	17 (23)
Niño	Normal		51	37 (22)	4	2 (20)
7 años 23 kg	Deterioro	Leve	26	19 (22)	4	3 (22)
		Moderado	15	11 (22)	4	5 (22)
		Grave	5	3 (22)	5	20 (25)

*CV=Coeficiente de Variación

Género:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

No fueron observadas diferencias de género.

Raza:

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

Peso corporal:

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

Obesidad:

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad dado el uso de dosis única de sugammadex y dada la ausencia de potencial genotóxico.

Sugammadex no deterioró 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 en humanos a niveles de dosis recomendadas. Además, no se observaron alteraciones morfológicas de los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad de 4 semanas en ratas y perros. Sugammadex no fue teratogénico en ratas o conejos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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

6.3 Período de estabilidad

3 años.

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

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a una temperatura de 2°C a 30°C. No congelar.

Proteger de la luz.

Cuando el producto no se encuentre protegido de la luz, el vial debe ser usado dentro de los 5 días siguientes.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de uso único, cerrado con tapones de goma de clorobutilo de color gris precinto de aluminio y cierre "flip-off".

El tapón de goma del vial no contiene látex.

Presentaciones: 10 viales de 2 mL.

Pueden no comercializarse todas las presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de disposición y otro tipo de manipulación

Bridion puede ser inyectado en la vía intravenosa de una infusión en curso con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 9 mg/mL (solución al 0,9%), glucosa 50 mg/mL (5%), cloruro de sodio 4,5 mg/mL (0,45%) y glucosa 25 mg/mL (2,5%), solución de Ringer lactato, solución de Ringer, glucosa 50 mg/mL (5%) en cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRIDION SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/ 2 mL (SUGAMMADEX)

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

CCDS-MK8616-SOI-082019

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**