



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

8403

BUENOS AIRES,

10 AGO 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003780-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BRIDION / SUGAMMADEX SODICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, SUGAMMADEX SODICO 100 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.556.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

LV
R. F.
1/10



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6403

Que a fojas 225 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BRIDION / SUGAMMADEX SODICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, SUGAMMADEX SODICO 100 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.556 y Disposición N° 2269/10, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 150 a 206, para los prospectos y de fojas 207 a 224, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2269/10 los prospectos autorizados por las fojas 150 a 168 y la información para el paciente autorizada por las fojas 207 a 212, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

LV.

Ro. f. P. 14



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6403**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.556 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003780-15-5

DISPOSICIÓN N° **6403**

Jfs

DR. LEONARBO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

Roz
P. Jfs



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6403** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.556 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BRIDION / SUGAMMADEX SODICO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, SUGAMMADEX SODICO 100 mg/ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2269/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012404-09-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 7233/13.	Prospectos de fs. 150 a 206, corresponde desglosar de fs. 150 a 168. Información para el paciente de fs. 207 a 224, corresponde desglosar de fs. 207 a 212.

LV
Rp.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 55.556 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 10-AGO-2015 del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003780-15-5

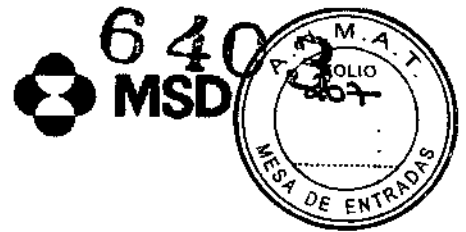
DISPOSICIÓN N° **6403**

Jfs

P. y
Rg.


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1360/2015
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BRIDION®

Sugammadex sódico 100 mg/ml

Solución inyectable – Via intravenosa

VENTA BAJO RECETA

10 AGO 2015

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su anestesiólogo (anestesta).
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su anestesta o a otro médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

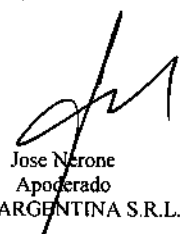
1. Qué es BRIDION y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar la administración de BRIDION
3. Cómo se administra BRIDION
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BRIDION
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BRIDION y para qué se utiliza

BRIDION pertenece a un grupo de medicamentos llamados *Agentes Selectivos de Unión a Bloqueantes*. Se utiliza para acelerar la recuperación de los músculos después de una operación.

Si se tiene que operar, sus músculos deben estar completamente relajados, lo que facilita al cirujano la operación. Para esto, en la anestesia general le darán medicamentos para que sus músculos se relajen. Se llaman bloqueantes musculares, y por ejemplo son el bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio. Como esos medicamentos también bloquean los músculos de la respiración, necesitará ayuda para respirar (respiración artificial) durante y después de su operación hasta que pueda respirar de nuevo por sí mismo.

BRIDION se utiliza para detener la acción de los bloqueantes musculares. Lo hace combinándose con el bromuro de rocuronio o el bromuro de vecuronio en su cuerpo. BRIDION se administra para acelerar su recuperación del bloqueante muscular - por ejemplo, al final de una operación para permitirle respirar normalmente más pronto.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



2. Qué necesita saber antes de empezar la administración de BRIDION

No debe recibir BRIDION

- Si es alérgico a sugammadex o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

→ Informe a su anestesista si este es su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su anestesista antes de empezar la administración de BRIDION

- Si tiene alguna enfermedad del riñón o la ha tenido en el pasado. Esto es importante porque BRIDION se elimina de su cuerpo por los riñones.
- Si padece alguna enfermedad que aumente el riesgo de presentar hemorragias (alteraciones de la coagulación de la sangre) o utiliza medicación anticoagulante.
- Si tiene una enfermedad del hígado o la ha tenido anteriormente.
- Si tiene retención de líquidos (edema).

→ Informe a su anestesista si le afecta alguno de los puntos anteriores.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado para niños menores de 2 años.

Uso de BRIDION con otros medicamentos

→ Informe a su anestesista si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Esto incluye medicamentos o productos a base de hierbas que ha comprado sin receta. BRIDION puede afectar a otros medicamentos o puede verse afectado por ellos.

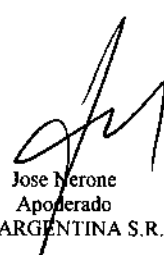
Algunos medicamentos reducen el efecto de BRIDION

→ Es especialmente importante que informe a su anestesista si ha tomado recientemente:

- Toremifeno (se utiliza para tratar el cáncer de mama).
- Acido fusídico (un antibiótico).

BRIDION puede afectar a los anticonceptivos hormonales

- BRIDION puede hacer que los anticonceptivos hormonales - como la "Píldora", el anillo vaginal, implantes o un Dispositivo Intrauterino Hormonal (DIU-h) sean menos eficaces porque reduce la cantidad que le llega de la hormona progestágeno. La cantidad de


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

SP

PROYECTO DE PROSPECTO



progestágeno perdida a consecuencia del uso de BRIDION es aproximadamente la misma que se pierde cuando se olvida una de las píldoras anticonceptivas.

→ Si usted está tomando la Píldora el mismo día que le administren BRIDION, siga las instrucciones en caso de olvido de un comprimido del prospecto de la píldora.

→ Si usted está utilizando otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo anillo vaginal, implante o DIU-h) deberá utilizar un método anticonceptivo adicional no hormonal (como el preservativo) durante los 7 días siguientes.

Efectos en los análisis de sangre

En general, BRIDION no tiene efectos sobre las pruebas de laboratorio. Sin embargo, puede afectar los resultados de un análisis de sangre cuando se miden los niveles de la hormona progesterona.

Embarazo y lactancia

→ Informe a su anestesista si está embarazada o puede estar embarazada.

Es posible que aun así le administren BRIDION, pero es necesario discutirlo antes.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará a partir de qué momento es seguro conducir o manejar maquinaria tras la administración de BRIDION. No se conoce ningún efecto de BRIDION sobre la capacidad de atención o de concentración.

Bridion contiene sodio

Informe a su anestesista si sigue una dieta baja en sodio.

3. Cómo se administra BRIDION

Dosis

Su anestesista calculará la dosis de BRIDION que necesita en función de:

- Su peso
- La cantidad de bloqueante muscular que todavía le esté haciendo efecto.

La dosis habitual es de 2-4 mg/kg. Puede utilizarse una dosis de 16 mg/kg si se necesita la recuperación urgente de la relajación muscular.

La dosis de BRIDION para niños es de 2 mg/kg (niños y adolescentes de entre 2-17 años).

Jose Berone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
C. Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Cómo se administra BRIDION

BRIDION le será administrado por su anestesiista. Se inyecta de una vez en una vena (via intravenosa).

Si le inyectan más BRIDION del recomendado

Como su anestesiista estará controlando la situación cuidadosamente, es improbable que le administren demasiado BRIDION. Pero incluso si esto sucede, es improbable que cause ningún problema.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, BRIDION puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si estos efectos adversos se producen mientras está bajo los efectos de la anestesia, será su anestesiista quien los detectará y tratará.

Frecuentes (que pueden afectar a entre 1 y 10 personas de cada 100)


- Tos.
- Anestesia superficial - puede empezar a despertarse, por lo que necesitará más anestésico. Esto puede hacer que se mueva o tosa al final de la operación.
- Hipotensión debido al procedimiento quirúrgico.

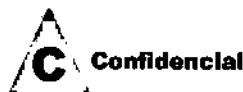
Poco frecuentes (que pueden afectar a entre 1 y 10 personas de cada 1.000)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad a medicamentos) - tales como erupción, enrojecimiento de la piel, hinchazón de su lengua y/o faringe, dificultad para respirar, cambios en la presión de la sangre o ritmo cardíaco, que algunas veces da como resultado una disminución grave de la presión de la sangre. Las reacciones de tipo alérgico o reacciones alérgicas graves pueden poner la vida en peligro.
Las reacciones alérgicas se comunicaron con mayor frecuencia en voluntarios conscientes sanos.
- Dificultad al respirar debida a calambres musculares en las vías aéreas (broncoespasmo) que se producen en pacientes con antecedentes de asma
- Recuperación de la relajación muscular después de la operación.

Frecuencia no conocida

Cuando se administra Bridion puede producirse un enlentecimiento importante del corazón que podría llegar incluso hasta el paro cardíaco.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Si, después de la operación, observa que alguno de efectos adversos empeora, o si experimenta efectos adversos que no aparecen en este prospecto, consulte a su anestesista o a otro médico.

5. Conservación de BRIDION

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y el cartonaje.

Conservar por debajo de 30°C. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez abierto y diluido, conservar a 2-8°C y utilizar en 24 horas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BRIDION

- El principio activo es sugammadex.
Cada ml de solución inyectable contiene 100 mg de sugammadex (como sal sódica).
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico 3,7% y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

BRIDION es una solución inyectable transparente, de incolora a ligeramente amarilla.

Se presenta en dos tamaños de envase distintos, 10 viales de 2 ml o 10 viales de 5 ml de solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

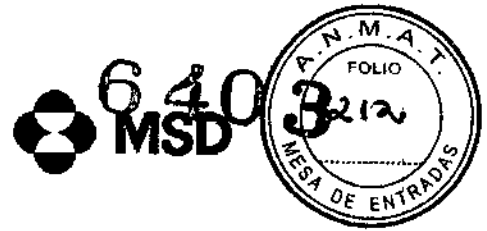
Certificado N° 55.556.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Fabricado por: N.V. **Organon**, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda.

INDUSTRIA HOLANDESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N°.....

Venta bajo receta profesional.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N°.....

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:...

S-CCPPI-MK8616-SOI-122014

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JW'.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

BRIDION®

Sugammadex sódico 100 mg/ml

Solución inyectable – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada ml de BRIDION 100 mg/ml contiene: Sugammadex sódico 100,00 mg. Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH 7,5; Ácido clorhídrico 3,7% c.s.p. pH 7,5; Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.

Cada ml de solución contiene 9,7 mg de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes. Código ATC: V03AB35

INDICACIONES

BRIDION está indicado en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

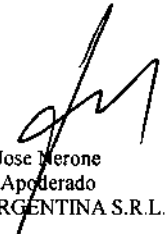
ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El sugammadex forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.

Efectos farmacodinámicos

Sugammadex se ha administrado en dosis desde 0,5 mg/Kg a 16 mg/Kg en estudios 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 el bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/Kg de bromuro de vecuronio con y sin dosis de mantenimiento), a diferentes puntos temporales/profundidad del bloqueo. En estos estudios, se observó una clara relación dosis-respuesta.


Jose Merone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

6403
MSD



Eficacia clínica y seguridad

Sugammadex puede administrarse a distintos tiempos tras la administración de rocuronio o vecuronio

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular profundo

En un ensayo pivotal, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio.

Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, a 1-2 PTCs, se administraron 4 mg/kg de sugammadex o 70 mcg/kg de neostigmina de forma aleatoria. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación del ratio T_4/T_1 a 0,9 fue:

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina en bloqueo neuromuscular profundo (1-2 PTCs) tras rocuronio o vecuronio para la recuperación del ratio T_4/T_1 a 0,9:

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

Reversión de rutina - bloqueo neuromuscular moderado

En otro ensayo pivotal, los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de rocuronio o vecuronio.

Tras la última dosis de rocuronio o vecuronio, cuando reapareció el T_2 , se administraron 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina de forma aleatoria. El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación del ratio T_4/T_1 a 0,9 fue:

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina, cuando reapareció el T_2 tras rocuronio o vecuronio para la recuperación del ratio T_4/T_1 a 0,9

Bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Sugammadex (2 mg/Kg)	Neostigmina (50 mcg/Kg)
Rocuronio		
N	48	48
Media (en minutos)	1,4	17,6
Rango	0,9-5,4	3,7-106,9


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

Vecuronio		
N	48	45
Media (en minutos)	2,1	18,9
Rango	1,2-64,2	2,9-76,2

La reversión producida por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio se comparó con la reversión producida por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio. Cuando reapareció T₂ se administró una dosis de 2 mg/kg de sugammadex o 50 mcg/kg de neostigmina. La administración de sugammadex produjo una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio más rápida que la producida por neostigmina sobre el bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio:

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina, cuando reapareció el T₂ tras rocuronio o cisatracurio para la recuperación del ratio T₄/T₁ a 0,9:

Bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y Sugammadex (2 mg/Kg)	Cis-atracurio y Neostigmina (50 mcg/Kg)
N	34	39
Media (en minutos)	1,9	7,2
Rango	0,7-6,4	4,2-28,2

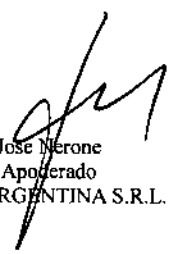
Reversión inmediata

El tiempo de recuperación desde el bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina (1 mg/kg) se comparó con la recuperación inducida por sugammadex (16 mg/kg, 3 minutos después) - del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (1,2 mg/kg).

Tiempo (en minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina para la recuperación de T₁ 10%:

Bloqueante neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y Sugammadex (16 mg/Kg)	Succinilcolina (50 mcg/Kg)
N	55	55
Media (en minutos)	4,2	7,1
Rango	3,5-7,7	3,7-10,5

En un análisis combinado se obtuvieron los siguientes tiempos de recuperación para una dosis de sugammadex de 16 mg/kg tras 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio:


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.




 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex que se realizó a los 3 minutos tras la administración de rocuronio para la recuperación del ratio T_4/T_1 a 0,9, 0,8 ó 0,7

	T_4/T_1 a 0,9	T_4/T_1 a 0,8	T_4/T_1 a 0,7
N	65	65	65
Media (en minutos)	1,5	1,3	1,1
Rango	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuficiencia renal

Se comparó la eficacia y seguridad de sugammadex en dos ensayos abiertos, en pacientes quirúrgicos con y sin insuficiencia renal grave. En un ensayo, sugammadex se administró tras el bloqueo inducido por rocuronio en 1-2 PTCs (4 mg/kg; N=68); en el otro ensayo, se administró sugammadex en la reaparición de T_2 (2 mg/kg; N=30). La recuperación del bloqueo fue ligeramente más larga en pacientes con insuficiencia renal grave en relación con pacientes sin insuficiencia renal. En estos ensayos, en pacientes con insuficiencia renal grave no se notificó bloqueo neuromuscular residual ni reaparición de bloqueo neuromuscular.

Efectos en el Intervalo QT-c

En tres estudios clínicos dedicados (N=287), en los cuales se administró sugammadex solo, sugammadex en combinación con rocuronio o vecuronio y sugammadex en combinación con propofol o sevoflurano, no fue asociado con una prolongación del intervalo QT/QTc clínicamente significativa. Los resultados de ECG integrados y de reacciones adversas de estudios Fase 2-3 avalan esta conclusión.

FARMACOCINÉTICA

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 el clearance y el volumen de distribución son idénticos para el sugammadex no conjugado y conjugado en sujetos anestesiados.

Distribución

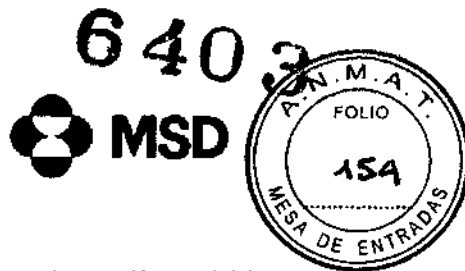
El volumen de distribución en estado estacionario del sugammadex es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (basado en un análisis farmacocinético convencional, no compartimental). Ni sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se une a las proteínas plasmáticas 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.

Jose Nefone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balóns
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Metabolismo

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

Eliminación

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del sugammadex es aproximadamente de 2 horas y el clearance plasmático estimado es aproximadamente de 88 ml/min. Un estudio de balance de masas demostró que > 90% de la dosis se excretaba antes de 24 horas. El 96% de la dosis fue excretado en orina del que al menos un 95% era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue del 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos produjo un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y edad

En un estudio farmacocinético, comparando pacientes con insuficiencia renal grave con pacientes con función renal normal, los niveles de sugammadex en plasma fueron similares durante la primera hora tras la administración de la dosis y, posteriormente, los niveles disminuyeron más rápido en el grupo control. La exposición total al sugammadex se prolongó en pacientes con insuficiencia renal grave, siendo 17 veces mayor. Durante al menos 48 horas tras la administración de la dosis son detectables concentraciones bajas de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un segundo estudio, comparando pacientes con insuficiencia renal grave o moderada con pacientes con función renal normal, el clearance de sugammadex disminuyó progresivamente y la $t_{1/2}$ se prolongó progresivamente con declinación de la función renal. La exposición fue 2 y 5 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente. Pasados 7 días tras la administración de la dosis, las concentraciones de sugammadex ya no eran detectables en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

Características de los pacientes seleccionados				Resumen de los parámetros farmacocinéticos previstos medios (%CV)		
Demográficas	Función renal Clearance de creatinina (ml/min)			Clearance (ml/min)	Volumen de distribución en estado estacionario (l)	Vida media de eliminación (horas)
Adulto	Normal		100	88 (22)	12	2 (21)
40 años		Leve	50	51 (22)	13	4 (22)

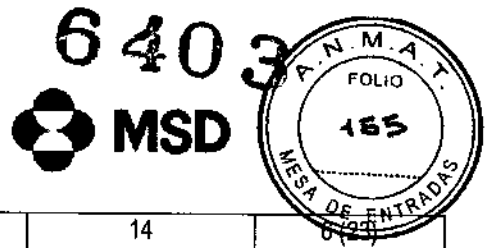
Jose Ochoa
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



75 kg	Insuficiencia	Moderada	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (24)
Edad Avanzada	Normal		80	75 (23)	12	2 (21)
75 años		Leve	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg	Insuficiencia	Moderada	30	31 (23)	14	6 (23)
		Grave	10	9 (22)	14	19 (23)
Adolescente	Normal		95	77 (23)	9	2 (22)
15 años		Leve	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg	Insuficiencia	Moderada	29	27 (22)	10	5 (23)
		Grave	10	8 (21)	11	17 (23)
Niño	Normal		51	37 (22)	4	2 (20)
7 años		Leve	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg	Insuficiencia	Moderada	15	11 (22)	4	5 (22)
		Grave	5	3 (22)	5	20 (25)

CV= coeficiente de variación

Sexo

No se observaron diferencias entre los sexos.

Raza

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

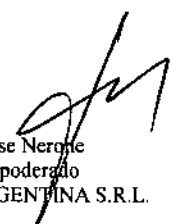
Peso corporal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Sugammadex no deterioró la fertilidad en ratas machos o hembras a 500 mg/kg/día, lo que representa exposiciones sistémicas 6 a 50 veces mayores en comparación con exposiciones en humanos a niveles de dosis recomendadas. Además, no se observaron alteraciones morfológicas


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



de los órganos reproductivos en machos y hembras en estudios de toxicidad de 4 semanas de duración en ratas y perros. Sugammadex no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos.

Sugammadex se elimina rápidamente en las especies preclínicas, sin embargo, se observó sugammadex residual en los huesos y en los dientes de ratas jóvenes. Estudios preclínicos en ratas maduras y adultas jóvenes, demostraron que sugammadex no afecta adversamente el color de los dientes ni la calidad del hueso, su estructura ni metabolismo. Sugammadex no tiene efectos en la reparación de fracturas ni en la remodelación ósea.

POSOLOGÍA – 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

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 Propiedades farmacodinámicas).

Se recomienda la administración de 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 Propiedades farmacodinámicas).

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 Propiedades farmacodinámicas).

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 Propiedades farmacodinámicas).

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

6403
MSD



Repetición de la dosis de sugammadex

En el caso excepcional de reaparición del bloqueo en el postoperatorio (Ver Precauciones y Advertencias) 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 tiempos de espera para la readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión con sugammadex, ver Precauciones y Advertencias

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Para insuficiencia renal leve y moderada (clearance de creatinina ≥ 30 y < 80 ml/min), las recomendaciones de dosis son idénticas que para los adultos sin insuficiencia renal. No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos los pacientes que requieren diálisis (CrCl < 30 ml/min)) (Ver Precauciones y Advertencias).

Ensayos en pacientes con insuficiencia renal grave no proporcionan información de seguridad suficiente para apoyar el uso de sugammadex en estos pacientes (Ver Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes ancianos

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

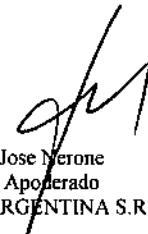
Pacientes obesos

En pacientes obesos, la dosis de sugammadex deberá basarse en el peso corporal real. Se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Insuficiencia hepática

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 insuficiencia hepática acompañada de coagulopatía (ver Precauciones y Advertencias).

Insuficiencia hepática de leve a moderada: no se requieren ajustes de dosis porque sugammadex se elimina principalmente por vía renal.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 Precauciones especiales de manipulación y otras manipulaciones).

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 única. La inyección en bolo deberá ser administrada rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una vía intravenosa existente (Ver Precauciones especiales de manipulación y otras manipulaciones). Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo única en los estudios clínicos.

INCOMPATIBILIDADES

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto los mencionados en "Precauciones especiales de disposición y otro tipo de manipulación". Se informó incompatibilidad física con verampamilo, ondansetrón y ranitidina.

CONTRAINDICACIONES

BRIDION está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al sugammadex o a cualquiera de sus componentes.


Jose Berone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 período perioperatorio y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, y por lo tanto aún podría requerirse soporte ventilatorio. En el caso de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se deberá proporcionar una ventilación adecuada.

Efecto sobre la hemostasia

En un estudio en pacientes voluntarios, dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) en un 17 y un 22% respectivamente y cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina [PT(INR)] en un 11 y 22%, respectivamente. Estas prolongaciones medias en la aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (≤ 30 minutos). Basándose en la base de datos clínicos (N=3520), no hubo efecto clínicamente significativo en la incidencia de complicaciones de hemorragias peri y post-operatorias con sugammadex sólo o en combinación con anticoagulantes.

En un estudio específico en 1184 pacientes quirúrgicos que fueron concomitantemente tratados con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en el aPTT y en el PT(INR) asociados con la administración de sugammadex 4 mg/kg, que no se tradujo en un aumento del riesgo de hemorragia con el uso de sugammadex en comparación con el tratamiento habitual.


En experimentos *in vitro*, se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada [aPTT] y del tiempo de protrombina [PT]) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran. Considerando la naturaleza transitoria de la prolongación del aPTT y el PT, causada por sugammadex solo o en combinación con estos anticoagulantes, es poco probable que sugammadex incremente el riesgo de hemorragias.

Debido a que no se ha sido estudiado de manera sistemática el uso de sugammadex en dosis superiores a 4 mg/kg, en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que utilizan anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/kg de sugammadex, los parámetros de coagulación deben ser cuidadosamente monitoreados de acuerdo con prácticas clínicas de rutina.

Reaparición del bloqueo neuromuscular

En estudios clínicos en pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, en los cuales se administró una dosis de sugammadex indicada para el bloqueo neuromuscular profundo (N=2022), se observó una incidencia de 0,20% en la reaparición de bloqueo muscular en base a monitoreo neuromuscular o evidencia clínica.

El uso de dosis inferiores a las recomendadas puede resultar en un aumento del riesgo de reaparición de bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y, por lo tanto, no está recomendado (Ver Posología y Administración y Reacciones Adversas).

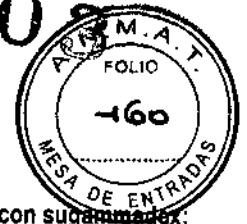

Jose Norone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

6408

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

Tiempo Mínimo de Espera	Dosis a ser administrada de Agentes Bloqueadores Neuromusculares
5 minutos	1.2 mg/kg Rocuronio
4 horas	0.6 mg/kg Rocuronio or 0.1 mg/kg Vecuronio

Cuando se administra 1,2 mg/g de rocuronio dentro de los 30 minutos posteriores a la reversión con BRIDION, el inicio del bloqueo neuromuscular puede prolongarse hasta aproximadamente 4 minutos, y la duración del bloqueo neuromuscular puede reducirse hasta aproximadamente 15 minutos.

Sobre la base de modelos de farmacocinética, el tiempo recomendado de espera en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la reutilización de 0,6 mg/kg de rocuronio ó 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 se requiere, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe ser 1,2 mg/kg.

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

Para los casos muy excepcionales en los que esto podría ser necesario, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

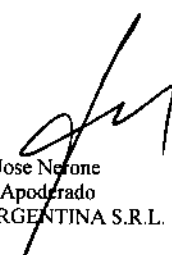
Si se necesitara administrar un bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, debe utilizarse un **bloqueante neuromuscular no esteroide**. El comienzo de un bloqueante neuromuscular despolarizante puede ser más lento de lo esperado debido a que, una fracción sustancial de los receptores nicotínicos postsinápticos pueden estar ocupados todavía por el bloqueante neuromuscular.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren diálisis (Ver Propiedades farmacodinámicas).

Interacciones causadas por el efecto duradero del rocuronio o del vecuronio

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 Posología y Administración).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO



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), por lo que la eficacia de los mismos podría disminuir. (Ver Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción, Anticonceptivos hormonales). Si se observaran dichas situaciones, 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 por desplazamiento: Teóricamente, la administración de ciertos productos medicinales después de sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del sugammadex. Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno, y ácido fusídico). 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 período de 7,5 horas tras la administración de sugammadex.

Anestesia superficial

Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia superficial (movimiento, tos, 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 casos raros, se ha observado bradicardia marcada pocos minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. En ocasiones, la bradicardia puede producir un paro cardíaco (Ver Reacciones Adversas). Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes para evitar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Si se observa bradicardia clínicamente significativa, debe administrarse un tratamiento con anti-colinérgicos, tal como atropina.

Insuficiencia hepática

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deberán ser tratados con gran cuidado. En caso de que la insuficiencia hepática se acompañe de coagulopatía ver efecto sobre la hemostasia.


Jose Neroni
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Recuperación tardía

Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como por ejemplo enfermedad cardiovascular, edad avanzada (Ver Posología 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 de hipersensibilidad

Los médicos deberán estar preparados ante la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad (que incluyen reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias (ver Reacciones Adversas).

Pacientes que siguen una dieta controlada en sodio

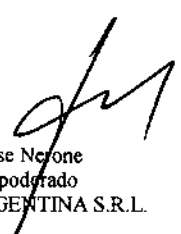
Cada ml de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente "exenta de sodio". Si se necesita administrar más de 2,4 ml de solución, esto deberá tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La información de esta sección se basa en la afinidad de la unión entre el sugammadex y otros medicamentos, en los experimentos no-clínicos, en ensayos clínicos y en simulaciones con un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los bloqueantes neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los bloqueantes neuromusculares y sugammadex. En base a estos datos, no se espera que se produzcan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, exceptuando los siguientes:

Toremifeno y ácido fusídico: no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de la captura de relevancia clínica).

Anticonceptivos hormonales: No se puede excluir la posibilidad de que se produzca una interacción de la captura de relevancia clínica (no se esperan interacciones por desplazamiento).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Interacciones que pueden afectar la eficacia de sugammadex (Ver también Precauciones y advertencias)

Toremifeno

En el caso de la administración conjunta con toremifeno, que posee una afinidad de unión relativamente alta por el sugammadex y para el cual pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, puede producirse cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo con sugammadex. Los médicos deben ser conscientes de que la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 puede por tanto retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno el mismo día de la cirugía.

Administración Intravenosa de ácido fusídico

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9. No se espera reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase post-operatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan más de 2-3 días.

Interacciones que afectan potencialmente la eficacia de otros medicamentos (Ver también Precauciones y Advertencias)

Anticonceptivos hormonales

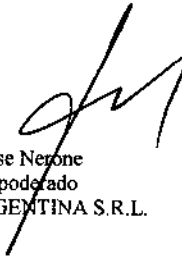
Se prevé que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestágeno podría disminuir la exposición al progestágeno (34% del AUC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria omitida de un anticonceptivo oral 12 horas después, la cual podría llevar a una reducción de la eficacia. 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. Se observa interferencia con esta prueba a concentraciones de 100 µg/ml de sugammadex en plasma.

Población pediátrica

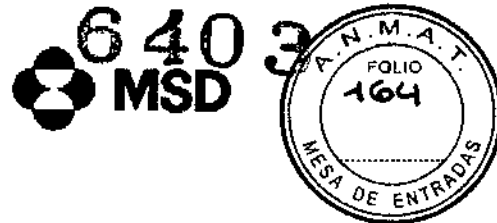
No se realizaron estudios de interacción formales. Para la población pediátrica también se deberán tener en cuenta las interacciones mencionadas precedentemente para adultos y las advertencias de Precauciones y Advertencias.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balogas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 humana. 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 actuar con precaución cuando se administre sugammadex a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de sugammadex ha sido evaluada en 3520 pacientes únicos, de acuerdo con una base de datos integral de seguridad de un estudio fase I-III.

En estudios controlados con placebo, en los cuales los pacientes recibieron anestesia y/o agentes bloqueadores neuromusculares (1078 pacientes tratados con sugammadex versus 544 tratados con placebo), se observaron las siguientes reacciones adversas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con sugammadex y dos veces más frecuente comparado con el grupo placebo:

Porcentaje de Exposiciones de Pacientes que recibieron Anestesia y/o Agentes Bloqueadores Musculares en Estudios Controlados con Placebo Fase I-III con una Incidencia de Reacciones Adversas $\geq 2\%$ y por lo Menos Dos Veces más Frecuente comparado con el grupo Placebo

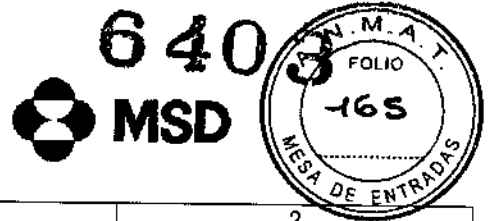
		Sugammadex	Placebo
		(N=1078)	(N=544)
		%	%
Lesiones Traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de las vías respiratorias a causa de la anestesia	4	0
	Complicación de la anestesia	3	<1

Jose Mefone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



	Hipotensión a causa de procedimientos terapéuticos	3	2
	Complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	1
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	5	2

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Complicación de la anestesia:

Las complicaciones de la anestesia, que indican recuperación de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante la administración de la anestesia o durante la cirugía, espasmos faciales o succión en el tubo endotraqueal. (Ver Anestesia Superficial).

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos en pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, en los cuales se administró una dosis de sugammadex indicada para el bloqueo neuromuscular profundo (N=2022), se observó una incidencia de 0,20% en la reaparición de bloqueo muscular en base a monitoreo neuromuscular o evidencia clínica (ver Precauciones y Advertencias).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, ver más adelante la información sobre voluntarios sanos). En ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones fueron notificadas poco frecuentemente, y en los informes postcomercialización la frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron de reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (esto es, anafilaxia, shock anafiláctico) y han tenido lugar en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

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

Información sobre voluntarios sanos

Un estudio doble ciego, randomizado evidenció la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en voluntarios sanos a quienes se les administró hasta 3 dosis repetidas de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) o sugammadex 16 mg/kg (N=148). Informes de hipersensibilidad sospechada fueron adjudicados por un comité cegado. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue 1,3%, 6,6% y 9,5% en

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



el grupo placebo, en el grupo sugammadex 4 mg/kg y en el grupo sugammadex 16 mg/kg, respectivamente. No hubo informes de anafilaxis después del uso de placebo o sugammadex 4 mg/kg. Se produjo un solo caso de anafilaxis después de la primera dosis de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 0,7%). No hubo evidencia de aumento de frecuencia o severidad de hipersensibilidad con dosis repetidas ni tampoco se observó evidencia de formación de anti-igE con sugammadex.

En un estudio previo de diseño similar, se observaron tres casos adjudicados de anafilaxis, todos después del uso de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 2,0%).

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

Bradicardia marcada

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares

En información post-comercialización y en un estudio clínico realizado 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.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN


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 eliminarse mediante hemodiálisis con un filtro de alto flujo, pero no con un filtro de bajo flujo. Los ensayos clínicos indican que las concentraciones de sugammadex en el plasma se reducen hasta un 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2° C y 30° C. No congelar. Proteger de la luz. Cuando no se protege de la luz, el vial debe ser utilizado dentro de los 5 días. 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.

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 ser adecuadamente lavada (por ej. con cloruro de sodio 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 Conservación).

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10 viales de 2 ml.

Envases conteniendo 10 viales de 5 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.556.

Fabricado por: **N.V. Organon**, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda.

INDUSTRIA HOLANDESA

Jose Mérono
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),
López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.
Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N°.....
Venta bajo receta profesional.
Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico.
Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N°.....
En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

Última revisión ANMAT:....
SCCDS-MK8616-SOI-122014


Jose Nerone
ApoDERado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.